



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

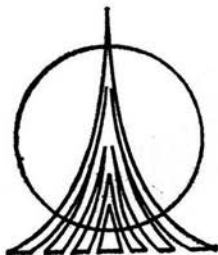
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

PROPUESTA DE UNA GUIA PARA LA ELABORACION  
DE UN MANUAL DE CALIDAD EN UN LABORATORIO  
FARMACEUTICO

TESINA  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
PRESENTA:

JUAN PEDRO FLORES DE JESUS

ASESOR: Q. F. B. MARICELA RODRIGUEZ CORONA



MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

**ESTIMADOS MAESTROS:**

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

**FLORES DE JESÚS JUAN PEDRO**

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Propuesta de una guía para la elaboración de un manual de calidad en un laboratorio farmacéutico.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE Q.F.B. DOMITILA BURGOS JARA

VOCAL\* Q.F.B. MARICELA RODRÍGUEZ CORONA

SECRETARIO Q.F.B. IDALIA FLORES GÓMEZ

SUPLENTE Q.F.B. LIDIA SANCHÉZ ORTÍZ

SUPLENTE Q.F.B. GUADALUPE RODAS LECONA

*[Handwritten signatures on lines]*

**ATENTAMENTE.**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
México, D.F. a, 06 de Junio de 2003.

*[Handwritten signature]*  
Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ  
JEFE DE LA CARRERA



SUPERIORES

ZARAGOZA  
JEFATURA DE LA CARRERA  
DE Q. F. B.

c. c. p. Departamento de Control de Egresados  
c. c. p. Interesado

## DEDICATORIAS

A Dios:

Por darme la maravillosa gracia de existir y permitirme ver día con día las maravillas que tiene la vida.

A mis Padres:  
Pedro y Elodia

Porque con su infinito amor, comprensión y enseñanzas han forjado en mí valores y principios que me han indicado el camino idóneo para mi desarrollo integral como ser humano y nunca quedarme en el piso, si es que alguna vez he caído, si no levantarme y seguir adelante hasta cumplir con mis metas.

A mi Esposa:  
Claudia

Por llenar mi vida de amor, ternura, comprensión y tener siempre tiempo para escucharme, dándome ánimos tanto en los malos tiempos como en los buenos e impulsarme a dar mi máximo esfuerzo para alcanzar la plenitud y el balance entre el trabajo y el ámbito familiar. Te amo.

A mis Hijas:  
Diana Montserrat y Ana Paola

Por darme la maravillosa experiencia de ser Padre y formar una espléndida familia. Espero que las enseñanzas que a lo largo de la vida les inculque les ayuden a formar su propio carácter y tomar decisiones de forma apropiada.

A mis Hermanos:  
Beatriz, Antonia, Maricela, Pablo

Por todo su cariño y apoyo brindado sincera e incondicionalmente durante mi vida, por todos los buenos y malos momentos que hemos pasado juntos, por tener siempre tiempo para escucharme y demostrarme que puedo contar con ustedes.

A mis Sobrinos:  
Arturo, Ezequiel, Claudia, Christian

Esperando que con este trabajo no olviden que no importa que tan difíciles y duros sean los tiempos, con un poco de sacrificio y tenacidad se puede llegar al objetivo fijado.

A mis Amigos:  
Rocío, Juan Carlos, Rene, Daniel

Por todos los lindos momentos que hemos compartido juntos, por su amistad sincera y desinteresada. Los amigos para seguir creciendo juntos deben crecer de forma independiente.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, particularmente a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza:

Por darme la oportunidad de adquirir los conocimientos en sus aulas y laboratorios.

A mis maestros por todos los conocimientos que me han transmitido, por la paciencia y deseos de formar profesionistas que sean productivos para la sociedad.

A quienes conforman el jurado de tesis, por sus valiosos comentarios y sugerencias en la revisión del presente trabajo:

- Q.F.B. Maricela Rodríguez Corona
- Q.F.B. Guadalupe Rodas Lecona
- Q.F.B. Domitila Burgos Jara
- Q.F.B. Idalia Flores Gómez
- Q.F.B. Lidia Sánchez Ortiz

Un agradecimiento especial a Maricela Rodríguez por su valiosa ayuda y comentarios en la realización del presente trabajo.

## Índice General

Contenido	Página
1. Marco Teórico .....	1
1.1 Calidad.....	1
1.2 ISO 9000.....	3
1.3 Manual de Calidad.....	5
1.3.1 Esquema del contenido de un Manual de Calidad.....	8
1.4 Buenas Prácticas de Fabricación.....	11
2. Planteamiento del problema.....	12
3. Objetivos.....	12
4. Metodología.....	12
5. Diagrama de flujo .....	13
6. Índice del Manual .....	14
7. Administración del Sistema de Calidad.....	20
7.1 Objetivo .....	20
7.2 Contenido.....	20
7.2.1 Responsabilidad de la Administración .....	20
7.2.2 Plan de Calidad.....	20
7.2.3 Organización de la Calidad.....	21
7.2.4 Comunicación Interna.....	21
7.2.5 Medición y monitoreo de productos y procesos .....	22
7.2.6 Evaluación de la Administración.....	22
7.2.7 Mejora continua en calidad.....	22
7.2.8 Auditorias .....	23
7.2.9 Evaluación del riesgo en la calidad del producto a través de la cadena de abastecimiento .....	24
7.2.10 Control de cambios.....	25
7.2.11 Ciclo de vida de una validación.....	25
7.2.12 Validación de sistemas de cómputo.....	26
7.2.13 Cumplimiento regulatorio.....	27
7.2.14 Términos técnicos de abastecimiento .....	28
7.2.15 Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's).....	28
7.2.16 Manejo de inspecciones Regulatorias sanitarias .....	28
8. Personal .....	30
8.1 Objetivo .....	30
8.2 Contenido.....	30
8.2.1 Especificación de funciones, selección y clasificación.....	30

8.2.2	Personal externo y/o consultores .....	31
8.2.3	Capacitación .....	31
8.2.4	Evaluación del desempeño .....	32
8.2.5	Salud e higiene.....	32
8.2.5.1	Salud .....	32
8.2.5.2	Vestido .....	32
8.2.5.3	Higiene.....	33
9.	Documentación.....	34
9.1	Objetivo .....	34
9.2	Contenido.....	34
9.2.1	Requerimientos de los documentos maestros .....	34
9.2.2	Creación, distribución y uso de la documentación .....	35
9.2.3	Registros electrónicos.....	37
9.2.4	Archivo, Retención y Recuperación de documentos .....	37
10.	Instalaciones, equipo y servicios .....	39
10.1	Objetivo .....	39
10.2	Contenido.....	39
10.2.1	Seguridad de edificios y equipos .....	39
10.2.2	Actividades fuera de rutina.....	39
10.2.3	Diseño de instalaciones.....	40
10.2.3.1	Instalaciones para la fabricación de productos no estériles.....	41
10.2.3.2	Instalaciones para la fabricación de productos estériles.....	41
10.2.3.3	Contaminación cruzada.....	41
10.2.3.4	Servicios.....	41
10.2.4	Segregación / Separación.....	42
10.2.4.1	Producto terminado .....	42
10.2.4.2	Operaciones limitadas al empaque secundario .....	42
10.2.4.3	Almacenamiento .....	42
10.2.5	Disposición y control de desperdicios .....	42
10.2.6	Calidad del aire.....	43
10.2.7	Sistemas de Agua y vapor.....	43
10.2.7.1	Estándares de calidad para agua y vapor utilizados para la fabricación no estéril.....	43
10.2.7.2	Estándares de calidad para agua y vapor utilizados para la fabricación estéril.....	44
10.2.8	Sistema de gases comprimidos .....	45
10.2.9	Identificación de instalaciones.....	45
10.2.10	Validación de Instalaciones .....	46
10.2.11	Operación de las instalaciones y equipos.....	46
10.2.12	Limpieza y control de la contaminación .....	46
10.2.13	Mantenimiento y mantenimiento preventivo.....	48
10.2.14	Calibración.....	49
10.2.15	Control, monitoreo y revisión ambiental .....	50
10.2.15.1	Monitoreo microbiológico de la fabricación no estéril.....	50
10.2.15.2	Monitoreo microbiológico de la fabricación estéril .....	51

10.2.16	Monitoreo de servicios .....	51
10.2.17	Excepción en el manejo .....	52
10.2.18	Control de Plagas .....	52
11.	Control de materiales y producto terminado .....	54
11.1	Objetivo .....	54
11.2	Contenido.....	54
11.2.1	Estándares de producto corporativos .....	54
11.2.2	Especificaciones .....	55
11.2.1.1	Especificaciones de materiales.....	55
11.2.1.2	Especificaciones de producto .....	55
11.2.1.3	Especificaciones microbiológicas .....	55
11.2.1.4	Métodos de análisis.....	55
11.2.1.5	Control de cambios .....	56
11.2.3	Validación de métodos analíticos .....	56
11.2.4	Aprobación de certificados de análisis de proveedores .....	57
11.2.5	Revisión del cumplimiento de proveedores.....	57
11.2.6	Licencias y contratistas .....	58
11.2.7	Creación y aprobación de artes .....	58
11.2.7.1	Creación de artes .....	58
11.2.7.2	Verificación y aprobación .....	59
11.2.7.3	Control .....	59
11.2.8	Asignación y numeración de lotes .....	60
11.2.9	Reanálisis y fecha de caducidad o expiración y condiciones de almacenamiento .....	60
11.2.10	Control de compras.....	60
11.2.11	Recepción .....	61
11.2.12	Etiquetado de materiales y producto terminado.....	62
11.2.13	Análisis y muestreo.....	62
11.2.13.1	Identificación.....	63
11.2.13.2	Análisis.....	63
11.2.13.3	Muestreo.....	63
11.2.13.4	Uso y empaque antes de la finalización del análisis ...	64
11.2.14	Muestras de retención .....	64
11.2.14.1	Tiempos de retención .....	64
11.2.15	Estudios de estabilidad .....	65
11.2.16	Materiales de referencia.....	66
11.2.17	Resultados fuera de especificación .....	67
11.2.18	Liberación de lotes.....	67
11.2.18.1	Producto terminado .....	67
11.2.18.2	Materiales .....	67
11.2.18.3	Aseguramiento del soporte o cumplimiento con el sistema de calidad.....	68
11.2.18.4	Distribución previa a la liberación .....	68
11.2.19	Almacenamiento y manejo de materiales y producto terminado .....	68
11.2.19.1	Almacenamiento del producto semiterminado no	



etiquetado.....	69
11.2.19.2 Almacenamiento de materiales durante la fabricación	70
11.2.19.3 Almacenamiento durante la fabricación de productos estériles.....	70
11.2.19.4 Almacenamiento de disolventes.....	70
11.2.19.5 Almacenamiento de producto devuelto.....	71
11.2.19.6 Registros de almacenamiento.....	71
11.2.19.7 Manejo y transporte de producto dentro de la planta ..	71
11.2.19.8 Acciones a tomar en caso de almacenamiento inadecuado .....	71
11.2.20Rechazos y disposición.....	72
11.2.21Reproceso / Retrabajo y Reacondicionamiento .....	72
11.2.21.1 Reacondicionamiento .....	73
11.2.22Distribución y transporte .....	73
11.2.22.1 Instalaciones de almacenamiento durante la distribución.....	74
11.2.22.2 Transporte de producto semiterminado no etiquetado	74
11.2.22.3 Transporte de ampollas de vidrio con contenido estéril a granel y viales para su empaquetado final ....	74
11.2.22.4 Acciones a tomar en caso de transporte inapropiado ..	74
11.2.22.5 Registros de distribución.....	75
11.2.23Devoluciones .....	75
11.2.24Revisión Periódica del producto.....	76
 12. Control en proceso.....	 77
12.1Objetivo .....	77
12.2Contenido .....	77
12.2.1 Definición del proceso / instrucciones de fabricación .....	77
12.2.2 Transferencia de tecnología.....	78
12.2.3 Verificación y control de materiales de empaque impresos .....	78
12.2.3.1 Impresión y control de materiales impresos.....	78
12.2.4 Calificación del desempeño del proceso.....	80
12.2.5 Validación de la limpieza .....	81
12.2.6 Validación del proceso estéril.....	81
12.2.6.1 Esterilización térmica por vapor saturado en autoclaves ..	82
12.2.6.2 Esterilización in situ utilizando vapor saturado .....	83
12.2.6.3 Esterilización por calor seco .....	83
12.2.6.4 Esterilización por radiación ionizante.....	84
12.2.6.5 Esterilización por filtración.....	84
12.2.6.6 Validación de desinfectantes.....	84
12.2.6.7 Proceso de pruebas de simulación .....	84
12.2.6.8 Prueba de esterilidad .....	84
12.2.6.9 Inspección de partículas y fisuras.....	84
12.2.7 Producción / Cambio de empaque y despeje de área / línea .....	85
12.2.8 Control de fabricación de materiales y productos de prueba (lotes piloto y placebos).....	86
12.2.9 Control en proceso .....	87

12.2.10	Desviaciones y excepción en el manejo.....	88
12.2.11	Cálculo del rendimiento y reconciliación .....	88
12.2.11.1	Rendimiento .....	88
12.2.11.2	Reconciliación .....	89
12.2.12	Tendencias de fabricación .....	89
13.	Mejora continua.....	90
13.1	Objetivo .....	90
13.2	Contenido.....	90
13.2.1	Manejo, organización e implantación de la mejora continua ....	90
13.2.2	Auto – Inspecciones.....	91
13.2.3	Acciones correctivas y preventivas.....	91
13.2.4	Comunicación regulatoria y calidad .....	92
13.2.5	Indicadores del desempeño de la calidad.....	93
13.2.6	Revisión de la mejora continua por parte de la administración..	93
14.	Planes de emergencia.....	94
14.1	Objetivo .....	94
14.2	Contenido.....	94
14.2.1	Antifalsificación.....	94
14.2.2	Uso de etiqueta de seguridad “Tamper” (Tamper evidence) .....	95
14.2.3	Empaque primario a prueba de niños .....	95
14.2.4	Identificación de formas farmacéuticas sólidas .....	95
14.2.4.1	Nuevos productos .....	96
14.2.4.2	Productos existentes.....	96
14.2.4.3	Codificación.....	96
14.2.5	Recuperación de producto del mercado (recall) .....	96
14.2.6	Eventos adversos.....	97
14.2.7	Reclamaciones .....	97
14.2.8	Notificación de incidentes .....	98
15.	Conclusiones.....	99
16.	Glosario .....	100
17.	Apéndice.....	104
18.	Referencias Bibliográficas.....	105

## 1. MARCO TEÓRICO

La industria farmacéutica tiene como objetivo principal la calidad de medicamentos que en ella se manufacturan, para ello se debe diseñar y establecer un sistema debidamente documentado que garantice el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación y de Laboratorio para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (NOM-059-SSA1-1993); además existen las normas ISO 9000 para el aseguramiento de la calidad, que se encuentran en proceso de implantación en la industria debido a sus ventajas y a las exigencias del mercado internacional.

### 1.1 CALIDAD

La calidad se define como el conjunto de propiedades y características de un producto o de un servicio que le confieren su aptitud para satisfacer necesidades expresadas o implícitas.

La Organización Internacional para la Estandarización (ISO) define la calidad como el conjunto de características de un elemento que le confieren la aptitud para satisfacer necesidades explícitas e implícitas.

La NOM-059 define calidad, como el cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

La calidad es el corazón de todo lo que hacemos, en la industria farmacéutica por ejemplo: desde el descubrimiento de una molécula a través del desarrollo del producto, fabricación abastecimiento y venta, hasta que el producto llega al usuario final, y es vital para todos los servicios que dan soporte al desempeño de un negocio.

El Control de la Calidad se posee como una estrategia para asegurar el mejoramiento continuo de la calidad. Es un programa para asegurar la continua satisfacción de los clientes externos e internos mediante el desarrollo permanente de la calidad del producto y sus servicios.

Es un concepto que involucra la orientación de la organización a la calidad manifestada en la calidad de sus productos, servicios, desarrollo de su personal y contribución al bienestar general.

La definición de una estrategia asegura que la organización está haciendo las cosas que debe hacer para lograr sus objetivos.

La definición de su sistema documentado determina si está haciendo estas actividades correctamente.

La calidad de los procesos se mide por el grado de adecuación de estos para lograr la satisfacción de sus clientes (internos o externos). Esto implica la definición de

requerimientos del cliente o consumidor, los métodos de medición y estándares contra que comparar la calidad.

### **Evolución histórica del concepto de calidad.**

A lo largo de la historia el término calidad ha sufrido numerosos cambios que conviene reflejar en cuanto a su evolución histórica. Para ello, se describirá, en cada una de las etapas el concepto que se tenía de la calidad y cuáles eran los objetivos a perseguir.<sup>1</sup>

<b>Etapas</b>	<b>Concepto</b>	<b>Finalidad</b>
Artesanal	Hacer las cosas bien independientemente del costo o esfuerzo necesario para ello.	Satisfacer al cliente. Satisfacer al artesano, por el trabajo bien hecho Crear un producto único.
Revolución Industrial	Hacer muchas cosas no importando que sean de calidad (Se identifica Producción con Calidad).	Satisfacer una gran demanda de bienes. Obtener beneficios.
Segunda Guerra Mundial	Asegurar la eficacia del armamento sin importar el costo, con la mayor y más rápida producción (Eficacia + Plazo = Calidad)	Garantizar la disponibilidad de un armamento eficaz en la cantidad y el momento preciso.
Posguerra (Japón)	Hacer las cosas bien a la primera.	Minimizar costos mediante la Calidad. Satisfacer al cliente. Ser competitivo.
Posguerra (Resto del mundo)	Producir, cuanto más mejor.	Satisfacer la gran demanda de bienes causada por la guerra.
Control de Calidad	Técnicas de inspección en Producción para evitar la salida de bienes defectuosos.	Satisfacer las necesidades técnicas del producto.
Aseguramiento de la Calidad	Sistemas y Procedimientos de la organización para evitar que se produzcan bienes defectuosos.	Satisfacer al cliente. Prevenir errores. Reducir costos. Ser competitivo.
Calidad Total	Teoría de la administración empresarial centrada en la permanente satisfacción de las expectativas del cliente.	Satisfacer tanto al cliente externo como interno. Ser altamente competitivo. Mejora Continua.

Esta evolución nos ayuda a comprender de dónde proviene la necesidad de ofrecer una mayor calidad del producto o servicio que se proporciona al cliente y, en definitiva, a la sociedad, y cómo poco a poco se ha ido involucrando toda la organización en la consecución de este fin. La calidad no se ha convertido únicamente en uno de los requisitos esenciales del producto sino que en la actualidad es un factor estratégico clave del que dependen la mayor parte de las organizaciones, no sólo para mantener su posición en el mercado sino incluso para asegurar su supervivencia.<sup>1</sup>

## 1.2 ISO 9000

La Organización Internacional para la Estandarización ISO (International Standards Organization) tiene sus orígenes en la Federación Internacional de Asociaciones Internacionales de Normalización (1926-1939). De 1943 a 1946 el Comité Coordinador de las Naciones Unidas para la Normalización (UNSCC) actuó como organización interina. En octubre de 1946 en Londres, se acordó el nombre de Organización Internacional para la Estandarización. La reunión conocida como ISO celebró su primera reunión en junio de 1947 en Zurich.

ISO 9000 es un término genérico aplicado a una serie de estándares patrocinados por dicha organización que está compuesta por más de 110 países. La serie ISO creó ISO 9000 con el propósito de uniformar los sistemas de calidad que deben establecerse por las compañías de fabricación y servicio alrededor del mundo. Es descendiente del estándar británico BS-5750 y es casi idéntico en la mayoría de los aspectos al estándar americano Q90 patrocinado por la Sociedad Americana para el Control de la Calidad.

ISO 9000 es una guía para establecer, documentar y mantener un sistema que asegure la calidad del producto final de un proceso. La certificación en ISO 9000 es una expresión tangible del compromiso de una empresa hacia la calidad que es internacionalmente entendida y aceptada. Es también un grupo de normas de sentido común y preceptos generales dispuestos de una manera organizada.

Las organizaciones que cuentan con una certificación en ISO 9000 experimentan por lo general un aumento en la aceptación por el cliente, así como una considerable reducción de costos.

La certificación ISO 9000 está basada en su implantación, no en la firma que lo acredita. Las empresas se certifican cuando se demuestra que su sistema de calidad cumple con los requisitos del Standard ISO 9000 en cuanto a documentación y eficacia. La certificación es llevada a cabo por una organización acreditada que básicamente revisa el manual de la calidad de la instalación para asegurarse que cumple con el estándar y luego realizar una auditoría en la empresa para asegurar que el sistema documentado en el manual de calidad esta siendo implementado y es efectivo.

Una vez que se obtiene la certificación, la organización acreditadora de certificación realiza auditorías programadas en las que monitorea la instalación del sistema, generalmente dos veces al año para asegurarse que la organización sigue cumpliendo con los requisitos del

estándar, observando también los cambios y las evoluciones del sistema de calidad en la organización.

ISO 9000 tiene tres modalidades, de las cuales las empresas solicitan su certificación ante aquella modalidad que se aplica más a su forma de proceso.

De manera oficial, la serie ISO 9000 existe desde 1987, cuando la Organización Internacional para la Estandarización en Ginebra publicó los cinco documentos siguientes:

- ISO 9000-1: Normas de aseguramiento de administración de la calidad; lineamientos para la selección y el uso.
- ISO 9001: Sistemas de calidad, modelo para el aseguramiento de la calidad en el diseño, desarrollo, producción, instalación y servicio.
- ISO 9002: Sistemas de calidad; modelo para el aseguramiento de la calidad en la producción, instalación y servicio.
- ISO 9003: Sistemas de calidad; modelo para el aseguramiento de la calidad en la inspección y pruebas finales.
- ISO 9004-1: Elementos de administración y sistemas de calidad; lineamientos.

La norma no es una especificación técnica del producto, más bien es un modelo para administrar un sistema de aseguramiento de la calidad. La serie 9000 no tiene nada que ver con las especificaciones del producto, excepto quizá en lo relativo a garantizar la instalación y mantenimiento de los procedimientos de inspección. Las normas no establecen de manera explícita la forma de desarrollar la ingeniería de especificaciones, son sólo uno más de los muchos sistemas disponibles, diseñados para asegurar que el proveedor entregue productos que cumplan con las especificaciones.<sup>2</sup>

El Aseguramiento de la Calidad nace como una evolución natural del Control de Calidad, que resultaba limitado y poco eficaz para prevenir la aparición de defectos. Para ello, se hizo necesario crear sistemas de calidad que incorporasen la prevención como forma de vida y que, en todo caso, sirvieran para anticipar los errores antes de que estos se produjeran.

Un Sistema de Calidad se centra en garantizar que lo que ofrece una organización cumple con las especificaciones establecidas previamente por la empresa y el cliente, asegurando una calidad continua a lo largo del tiempo.

Las definiciones, según la Norma ISO, son:

**Aseguramiento de la Calidad:** Conjunto de acciones planificadas y sistemáticas, implementadas en el Sistema de Calidad, que son necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que un producto satisfará los requisitos dados sobre la calidad.<sup>3</sup>

**Sistema de Calidad:** conjunto de la estructura, responsabilidades, actividades, recursos y procedimientos de la organización de una empresa, que ésta establece para llevar a cabo la gestión de su calidad.

Con el fin de estandarizar los Sistemas de Calidad de distintas empresas y sectores, y con algunos antecedentes en los sectores nuclear, y militar, en 1987 se publican las Normas ISO 9000, un conjunto de normas editadas y revisadas periódicamente por la Organización Internacional de Normalización (ISO) sobre el Aseguramiento de la Calidad de los procesos. De este modo, se consolida a nivel internacional el marco normativo de la gestión y control de la calidad.

Estas normas aportan las reglas básicas para desarrollar un Sistema de Calidad siendo totalmente independientes del fin de la empresa o del producto o servicio que proporcione. Son aceptadas en todo el mundo como un lenguaje común que garantiza la calidad de todo aquello que una organización ofrece.

En los últimos años se está observando que no basta con mejoras a través del concepto de Aseguramiento de la Calidad, al control de los procesos básicamente, sino que la concepción de la Calidad sigue evolucionando, hasta llegar hoy en día a la llamada Gestión de la Calidad Total. Dentro de este marco, la Norma ISO 9000 es la base en la que se asientan los nuevos Sistemas de Gestión de la Calidad.<sup>2</sup>

### 1.3 MANUAL DE CALIDAD

El manual de calidad se define como el documento que establece las políticas de calidad, los procedimientos y las prácticas generales de una organización. Describe la organización, el organigrama y el principio de funcionamiento de la empresa y de cada actividad. Este documento debe demostrar las intenciones de la compañía.<sup>6</sup>

Existen dos tendencias en la elaboración de los manuales de calidad en la industria farmacéutica, la planteada por las normas ISO 9000 y la de las Buenas Prácticas de Fabricación. Diferentes autoridades en normas proponen diversas versiones del manual y la información existente sobre este tema se encuentra dispersa.

Partes integrantes de un sistema de calidad: la base de un Sistema de Calidad se compone de dos documentos, denominados Manuales de Aseguramiento de la Calidad, que definen por un lado el conjunto de la estructura, responsabilidades, actividades, recursos y procedimientos genéricos que una organización establece para llevar a cabo la gestión de la calidad (Manual de Calidad), y por otro lado, la definición específica de todos los procedimientos que aseguren la calidad del producto final (Manual de Procedimientos). El Manual de Calidad nos dice ¿Qué? y ¿Quién?, y el Manual de Procedimientos, ¿Cómo? y ¿Cuándo?. Dentro de la infraestructura del Sistema existe un tercer pilar que es el de los Documentos Operativos, conjunto de documentos que reflejan la actuación diaria de la empresa.

**Manual de calidad:** Especifica la política de calidad de la empresa y la organización, necesaria para conseguir los objetivos de aseguramiento de la calidad de una forma similar en toda la empresa.

En él se describen la política de calidad de la empresa, la estructura organizacional, la misión de todo elemento involucrado en el logro de la Calidad, etc. El fin del mismo se puede resumir en varios puntos:

- Unifica comportamientos decisionales y operativos.
- Clasifica la estructura y sus responsabilidades.
- Es un instrumento para la Formación y la Planificación de la Calidad.
- Es la base de referencia para auditar el Sistema de Calidad.

Manual de procedimientos:

El Manual de Procedimientos sintetiza de forma clara, precisa y sin ambigüedades los Procedimientos Operativos, donde se refleja de modo detallado la forma de actuación y de responsabilidad de todo miembro de la organización dentro del marco del Sistema de Calidad de la empresa.<sup>7</sup>

La Planificación Estratégica de la Calidad es el proceso por el cual una empresa define su razón de ser en el mercado, su estado deseado en el futuro y desarrolla los objetivos y las acciones concretas para llegar a alcanzar el estado deseado. Se refiere, en esencia, al proceso de preparación necesario para alcanzar los objetivos de la calidad. Los objetivos perseguidos con la Planificación Estratégica de la Calidad son:

- Proporcionar un enfoque sistemático.
- Fijar objetivos de calidad.
- Conseguir los objetivos de calidad.
- Orientar a toda la organización.
- Válidos para cualquier periodo de tiempo.

La Planificación Estratégica requiere una participación considerable del equipo directivo, ya que son ellos quienes determinan los objetivos a incluir en el plan de negocio y quienes los despliegan hacia niveles inferiores de la organización para, en primer lugar, identificar las acciones necesarias para lograr los objetivos; en segundo lugar, proporcionar los recursos oportunos para esas acciones, y, en tercer lugar, asignar responsabilidades para desarrollar dichas acciones. Los beneficios derivados del proceso de planificación son éstos:

- Alinea áreas clave de negocio para conseguir aumentar: la lealtad de clientes, el valor del accionista y la calidad y a su vez una disminución de los costos.
- Fomenta la cooperación entre departamentos.
- Proporciona la participación y el compromiso de los empleados.
- Construye un sistema sensible, flexible y disciplinado.

Los principales elementos dentro de la Planificación Estratégica de la Calidad son:

- La Misión, cuya declaración clarifica el fin, propósito o razón de ser de una organización y explica claramente en qué negocio se encuentra.



- La Visión, que describe el estado deseado por la empresa en el futuro y sirve de línea de referencia para todas las actividades de la organización.
- Las Estrategias Clave, principales opciones o líneas de actuación para el futuro que la empresa define para el logro de la visión.

Planificación de todas las estrategias.

Son muchos los beneficios del trabajo en equipo en cualquier proceso de mejora de calidad. En el equipo, cada uno de los componentes aporta distintas experiencias, habilidades, conocimientos y perspectivas sobre los temas que abordan diariamente. Una única persona intentando eliminar un problema o un defecto raras veces conseguirá dominar un proceso de trabajo completo. Los beneficios más significativos en calidad, normalmente, los logran los equipos: grupos de individuos que unen su talento y la experiencia que han desarrollado trabajando en distintas etapas del proceso que comparten. Los equipos de mejora consiguen resultados duraderos porque pueden abordar aspectos mayores que una persona sola, pueden comprender completamente el proceso, tienen acceso inmediato a los conocimientos y habilidades técnicas de todos los miembros del equipo, y finalmente pueden confiar en el apoyo mutuo y en la cooperación que surge entre los componentes del grupo.

Un equipo es un conjunto de personas comprometidas con un propósito común y del que todos se sienten responsables. Dado que los componentes del equipo representan a varias funciones y departamentos, se obtiene una profunda comprensión del problema, permitiendo a la organización resolver los problemas que afectan a varios departamentos y funciones. Para mejorar la eficacia del trabajo en equipo es necesario dominar una serie de habilidades.<sup>8</sup>

Toma de decisiones, mediante tres pasos: Entrada (recogida y presentación de información relevante), Proceso del equipo (lograr una comprensión común de los hechos y un acuerdo sobre las opiniones e ideas de los componentes del equipo mediante técnicas de comunicación eficaces) y Resultados (donde se decide sobre las acciones apropiadas).

Recolección y transmisión de información. La comunicación efectiva en cuanto a cómo se recoge la información es esencial en el proceso, desarrollando técnicas como la capacidad de escucha o la capacidad de preguntar.

Celebración de reuniones, las cuales proporcionan la base comunicativa del equipo y que hay que establecer, planificar, dirigir, evaluar y preparar.

Relaciones interpersonales. Las distintas personalidades, actitudes y necesidades de cada uno de los componentes pueden crear barreras que interfieran en las interacciones del equipo. La plena participación de todos los miembros implica el conocimiento de estas posibles barreras y la forma de superarlas y solucionarlas.

Trabajo en equipo: aprender a trabajar de forma efectiva como equipo requiere su tiempo, dado que se han de adquirir habilidades y capacidades especiales necesarias para el desempeño armónico de su labor.

Los componentes del equipo deben ser capaces de: gestionar su tiempo para llevar a cabo su trabajo diario además de participar en las actividades del equipo; alternar fácilmente entre varios procesos de pensamiento para tomar decisiones y resolver problemas, y comprender el proceso de toma de decisiones comunicándose eficazmente para negociar las diferencias individuales.

El proceso de mejora continua.

La Mejora de la Calidad es un proceso estructurado para reducir los defectos en productos, servicios o procesos, utilizándose también para mejorar los resultados que no se consideran deficientes pero que, sin embargo, ofrecen una oportunidad de mejora.

Un proyecto de mejora de la calidad consiste en un problema (u oportunidad de mejora) que se define y para cuya resolución se establece un programa. Como todo programa, debe contar con recursos (materiales, humanos y de formación) y plazos de trabajo.

La Mejora de la Calidad se logra proyecto a proyecto, paso a paso, siguiendo un proceso estructurado como el que se cita a continuación:

- Verificar la misión.
- Diagnosticar la causa raíz.
- Solucionar la causa raíz.
- Mantener los resultados.

En un primer momento, se desarrolla una definición del problema exacto que hay que abordar, es decir, se proporciona una misión clara: el equipo necesita verificar que comprende la misión y que tiene una medida de la mejora que hay que realizar. Las misiones procederán de la identificación de oportunidades de mejora en cualquier ámbito de la organización, desde el plan estratégico de la empresa hasta las opiniones de los clientes o de los empleados. Eso sí, la misión debe ser específica, medible y observable.

### 1.3.1 Esquema del contenido de un manual de la calidad

- El título, el alcance y el campo de aplicación.
- La tabla de Contenido.
- Las páginas introductorias acerca de la organización y del manual
- La política y los objetivos de la calidad.
- Descripción de la estructura de la organización, las responsabilidades y autoridades.
- Descripción de los elementos del sistema de la calidad.
- Definiciones, si es apropiado
- Guía para el manual de la calidad, si aplica.
- Apéndice, si es apropiado.

Es importante mencionar que el orden del contenido del manual de la calidad puede ser cambiado de acuerdo con las necesidades del usuario.

¿Que incluir en un manual de la calidad?

**Título, Alcance y Campo de Aplicación:**

El título y el alcance del manual de la calidad deben definir la organización a la cual se aplica el manual. En esta sección también se deben definir la aplicación de los elementos del sistema de la calidad. También es conveniente utilizar denegaciones por ejemplo, que aspectos no cumple un manual de la calidad y en que situaciones no debería ser aplicado. Esta información puede ser localizada en la página del título.

**Tabla de Contenido:**

Esta debe presentar los títulos de las secciones incluidas y como se pueden encontrar. La numeración de las secciones, subsecciones, páginas, figuras, ilustraciones, diagramas, tablas, etc., debe ser clara y lógica.

**Páginas Introdutorias:**

Las páginas introductorias de un manual de la calidad deben suministrar información general acerca de la organización y del manual de calidad.

La información acerca de la organización debe ser su nombre, sitio, ubicación y los medios de comunicación; también se puede adicionar información acerca de su línea de negocio y una breve descripción de sus antecedentes, su historia, su tamaño.

En cuanto a la información acerca del manual de la calidad debe incluir la edición actual, la fecha de edición, una buena descripción de cómo se revisa y se mantiene actualizado el manual de calidad, una breve descripción de los procedimientos documentados utilizados para identificar el estado y para controlar la distribución del manual y también debe incluir evidencia de aprobación por aquellos responsables de autorizar el contenido del manual de calidad.

**Política y Objetivos de la Calidad:**

En esta sección del manual de calidad se debe formular la política y los objetivos de la calidad de la organización. Aquí se presenta el compromiso de la organización con respecto a la calidad.

Dicha sección también debe incluir como se logra que todos los empleados conozcan y entiendan la política de la calidad y como es implantada y mantenida en todos los niveles.

**Descripción de la Organización, las Responsabilidades y las Autoridades:**

Esta sección suministra una descripción de la estructura de la organización de alto nivel. También puede incluir un organigrama de la organización que indique la responsabilidad, la autoridad y la estructura de interrelaciones.

Igualmente subsecciones dentro de esta sección deben suministrar detalles de las responsabilidades, las autoridades y la jerarquía de todas las funciones que dirigen, desempeñan y verifican trabajos que afectan la calidad.

**Elementos del Sistema de Calidad:**

En el resto del manual se deben describir todos los elementos aplicables del sistema de la calidad. Esto se puede hacer incluyendo procedimientos documentados del sistema de la calidad.

Como los sistemas de calidad y los manuales de calidad son únicos para cada organización no se puede definir un formato, un esquema, un contenido, ni un método de presentación únicos para la descripción de los elementos del sistema de la calidad.

Luego de seleccionar la norma a utilizar, la organización debe determinar los elementos del sistema de calidad que sean aplicables, y basados en los requisitos de dicha norma la organización definirá como intenta aplicar, alcanzar y controlar cada uno de los elementos seleccionados.

En la determinación del enfoque de la organización debe considerarse: la naturaleza del negocio, la mano de obra y los recursos. La importancia asignada a la documentación del sistema de la calidad y al aseguramiento de la calidad. Las distinciones entre políticas, procedimientos e instructivos de trabajo. El medio seleccionado para el manual.

El manual resultante debe reflejar los métodos y los medios propios de la organización para satisfacer los requisitos formulados en la norma de la calidad seleccionada y sus elementos del sistema de la calidad.<sup>11</sup>

**Definiciones:**

Esta sección debe ubicarse inmediatamente después del alcance y del campo de aplicación. Dicha sección debe contener las definiciones de los términos y conceptos que se utilicen únicamente dentro del manual de la calidad. Las definiciones deben suministrar una comprensión completa, uniforme e inequívoca del contenido del manual de la calidad. Es recomendable el uso de referencias como por ejemplo la NOM-059.

**Guía para el Manual de la Calidad:**

Una guía puede suministrar una descripción de la organización del manual de la calidad y un breve resumen de cada una de sus secciones.

Con la ayuda de esta sección los lectores que están interesados solo en ciertas partes del manual deberían ser capaces de identificar, que parte del manual puede contener la información que está buscando.

**Apéndice para la Información de Apoyo:**

Por último puede ser incluido un apéndice que contenga información de apoyo al manual de la calidad.<sup>11</sup>

## 1.4 BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) son el conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan las características de diseño: identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

Los requisitos básicos de las Buenas Prácticas de Fabricación son:

- Tener los procesos de producción definidos explícitamente por escrito, son sistemáticamente revisados, actualizados y permiten demostrar la capacidad de producir un producto conforme a las especificaciones requeridas.
- En los pasos críticos del proceso de producción comprobar cual es la situación de la calidad en relación con el producto, el proceso, los materiales y otros para reducir al mínimo los efectos de cualquier error y elevar al máximo los rendimientos. Para facilitar el control del proceso de producción se pueden utilizar gráficos de control y procedimientos de muestreo estadístico.
- Tener las herramientas necesarias para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación como son:
  - a) Personal calificado y entrenado adecuadamente
  - b) Instalaciones y locales adecuados
  - c) Equipamiento y servicios satisfactorios
  - d) Materiales de envase y etiquetas correctos
  - e) Procedimientos e instrucciones aprobados
  - f) Almacenamiento y transportación adecuados
- Los documentos deben estar escritos en lenguaje claro y sencillo sin ambigüedades, indicando el tipo, naturaleza y alcance del mismo de forma tal que puedan ser entendidos por la totalidad de los involucrados.
- Efectuar registros durante toda la producción, lo cual demuestra que todos los pasos definidos en la documentación aprobada fueron ejecutados, y la calidad y la cantidad del producto obtenido son las esperadas. Cualquier desviación significativa es registrada e investigada.
- Los registros de producción, control y distribución permiten disponer de la historia completa del lote, de manera tal que pueda dársele seguimiento al producto de forma fácil y accesible.
- La distribución de los productos reduce al mínimo cualquier riesgo en su calidad.
- Disponer de un sistema que permite la retirada por problemas de calidad de cualquier lote de producto de la venta o suministro.
- Las quejas, reclamaciones o devoluciones sobre los productos comercializados deben ser examinadas; las causas de los defectos de calidad ser investigados y tomar las medidas necesarias con respecto a los productos defectuosos para evitar su repetición.

A continuación se presenta un ejemplo de la Elaboración de un Manual de Calidad incluyendo las secciones aquí mencionadas, para que sirva de guía en cualquier empresa que elabore productos farmacéuticos.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La investigación destacara la importancia de contar con una guía para la implementación de un manual de calidad en el que se combinen las Buenas Practicas de Fabricación (NOM-059-SSA1-1993) y las normas ISO 9000 con la finalidad de proponer un material completo que favorezca y/o incremente la productividad en un laboratorio farmacéutico X. Este manual deberá ser comprensible y constituir un documento de referencia para todos los que intervienen dentro de una empresa, siendo este una valiosa herramienta de trabajo interno La investigación es conveniente desde el punto de vista farmacéutico y contribuirá a proporcionar las directrices para el desarrollo, preparación y control de un manual de calidad adaptado a la necesidad específica de un laboratorio farmacéutico.

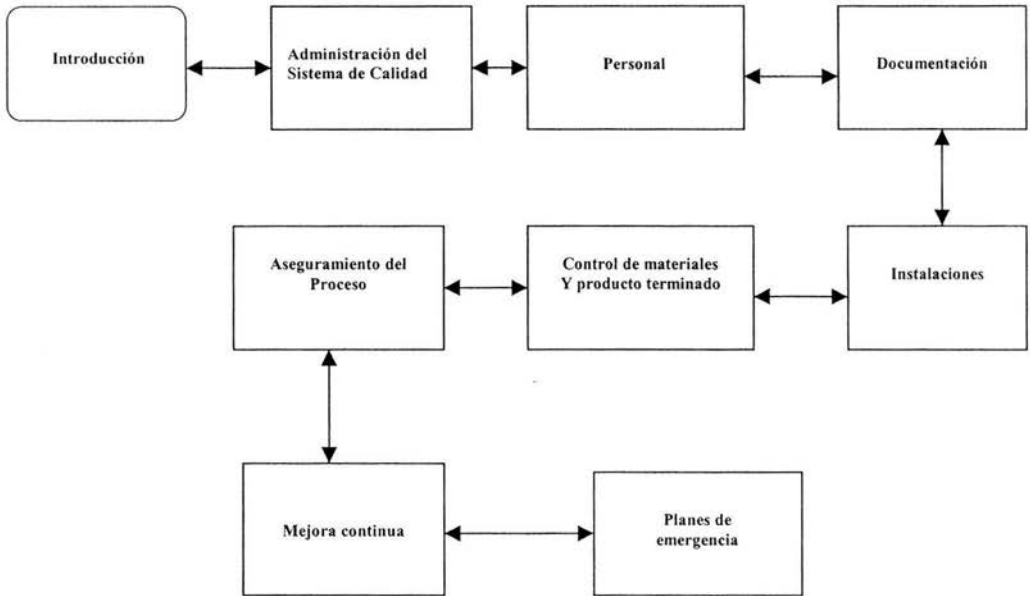
### **OBJETIVOS**

- a) Establecer los lineamientos que deben seguirse para la elaboración de una guía que ayude a elaborar un manual de calidad que establezca y mantenga documentadas las actividades principales realizadas en un laboratorio farmacéutico para un mejor aprovechamiento y estandarización de tareas y el cumplimiento de normas vigentes..
- b) Implantar los requerimientos relevantes para el adecuado manejo de la calidad, los cuales contendrán la política, el sistema y el control de la calidad utilizados en una organización describiendo las acciones de la compañía encaminadas a satisfacer el criterio de idoneidad, para el adecuado aprovechamiento de todos los colaboradores de el laboratorio farmacéutico.

### **METODOLOGIA**

- a) Investigación bibliográfica
- b) Planteamiento del problema
- c) Elaboración de objetivos
- d) Revisión bibliográfica
- e) Redacción de la guía para la elaboración de un manual de calidad
- f) Alcances y/o responsabilidades del uso del manual de calidad
- g) Conclusiones

## DIAGRAMA DE FLUJO DEL SISTEMA DE CALIDAD



Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 6. ÍNDICE

- I. Alcance del Manual de Calidad
- II. Objetivo
- III. Responsabilidades del Manual de calidad
- IV. Introducción
  - A. Sistema de Calidad
  - B. Manual de Calidad
- V. Secciones del Manual
  - Sección 1: Administración del Sistema de Calidad
  - Sección 2: Personal
  - Sección 3: Documentación
  - Sección 4: Instalaciones
  - Sección 5: Control de Materiales y Producto Terminado
  - Sección 6: Aseguramiento de proceso
  - Sección 7: Mejora Continua
  - Sección 8: Planes de Emergencia

### I. ALCANCE DEL MANUAL DE CALIDAD

- Este Manual aplica a todas las áreas de la compañía involucradas en la fabricación, almacenamiento y distribución de los productos que puedan afectar la calidad de los mismos.
- Los principios aquí señalados están basados en la NOM-059-SSA1-1993, así como en las normas ISO 9000.

### II. OBJETIVO DEL MANUAL DE CALIDAD

- El objetivo de este Manual es, por lo tanto, facilitar la implantación del Sistema de Calidad para Fabricación y Abastecimiento, estructurando un mecanismo que permita el correcto manejo de las Políticas de Calidad de la compañía, las BPF's y la Regulación Sanitaria local mediante PNO's, registros y documentos.

### III. RESPONSABILIDADES

- Es responsabilidad de la Dirección General conocer, cumplir y promover todo lo dictaminado en este Manual.
- Es responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad vigilar el cumplimiento permanente con lo escrito en este Manual.
- Es responsabilidad de todas las áreas involucradas (en la adquisición de insumos, fabricación, almacenamiento, distribución y venta que puedan afectar la calidad del Producto), cumplir con lo dictaminado en este Manual.



Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Es responsabilidad de todo el Personal que labora en la compañía o institución conocer y respetar lo dictaminado en este Manual.

## IV INTRODUCCIÓN

### A. Sistema de Calidad

#### 1.-Desarrollo del Sistema de Calidad

El Sistema de Calidad esta diseñado y estructurado, para llevar a cabo un manejo activo de la calidad del producto, verificar el correcto cumplimiento de las regulaciones nacionales (e internacionales cuando aplique) y establecer la mejora continua en todas las actividades llevadas a cabo en la planta y que afectan directamente la calidad de los productos.

El Sistema de Calidad integra las Buenas Prácticas de Fabricación ( BPF's ó GMP's) con los principios del manejo de la Calidad reflejados en las Políticas de la empresa siguiendo estos objetivos:

- Detectar las deficiencias y rectificar los errores que han sido descubiertos en el sistema de control en los pasados años.
- Dar mayor importancia a la mejora continua de las actividades de la manufactura y el abastecimiento.
- Enfocar esfuerzos hacia la satisfacción de los clientes.

El Sistema de Calidad comprende toda la cadena de fabricación y abastecimiento por lo que, es aplicable para todas las áreas involucradas en la calidad de los productos.

#### 2. Implantación y Mantenimiento

Para llevar a cabo la implantación del Sistema de Calidad se tomarán en cuenta los siguientes puntos:

- Estructuración del Sistema de Información Documental compatible con el Sistema de Calidad propuesto
- Elaboración de los procedimientos base
- Elaboración de base de datos común para el control de documentos en la Dirección de Operaciones
- Actualización de procedimientos conforme a las Prácticas Globales de Calidad.
- Elaboración del Manual de Calidad
- Revisión y elaboración de procedimientos conforme al Manual de Calidad
- Monitoreo continuo
- Evaluación interna y externa (Auditorias)

Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## B. Manual de Calidad

Tanto las políticas de calidad de la compañía como los estándares que rigen el Sistema de Calidad, están vinculados a las actividades de manufactura y abastecimiento de la compañía con los procedimientos estándar de operación, los registros y aquellos documentos generados durante las mismas. De aquí que surja la necesidad de un documento que organice, indique y mantenga la estructura del Sistema de Calidad, estableciendo eficientemente la alineación de la estructura organizacional, procesos, procedimientos y recursos de la compañía.

Este Manual de Calidad documenta la estructura esencial del Sistema de Calidad para Manufactura y Abastecimiento el cual esta basado en los actuales requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's), en las Políticas de calidad de la compañía y en las normas ISO 9000 vigentes.

## V SECCIONES DEL MANUAL

### SECCIÓN 1

- Responsabilidad de la administración
- Plan de calidad
- Organización de la calidad
- Comunicación Interna
- Medición y monitoreo de productos y procesos
- Revisión de la administración
- Mejora de la calidad
- Auditorias
- Evaluación del riesgo a través de la cadena de abastecimiento
- Control de cambios
- Ciclo de vida de validación
- Validación de la documentación
- Mantenimiento de la validación
- Validación de sistemas de computo
- Cumplimiento regulatorio
- Términos técnicos de abastecimiento
- Cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación
- Manejo de inspecciones regulatorias

### SECCIÓN 2

- Organización
- Especificación de funciones, selección y calificación

Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Personal contratista y consultores
- Entrenamiento
- Evaluación del desempeño
- Salud e higiene

### SECCIÓN 3

- Requerimientos de los documentos maestros
- Creación, distribución y uso de documentos
- Archivos y firmas electrónicas
- Archivo, retención y recuperación de documentos

### SECCIÓN 4

- Seguridad de equipos y edificios
- Actividades fuera de rutina
- Diseño de instalaciones
- Segregación
- Disposición de desperdicios
- Calidad del aire
- Sistemas de agua y vapor
- Sistemas de aire comprimido
- Identificación de instalaciones
- Operación
- Control de la contaminación y limpieza
- Mantenimiento y mantenimiento preventivo
- Calibración
- Control, monitoreo y evaluación ambiental
- Monitoreo de instalaciones
- Excepción en el manejo
- Control de plagas

### SECCIÓN 5

- Administración de los estándares del producto
- Métodos de análisis y especificaciones
- Validación de equipo y métodos analíticos
- Aprobación y control de proveedores
- Aceptación del certificado de análisis del proveedor

Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ____
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Revisión del cumplimiento del proveedor
- Contratistas y maquiladores
- Creación y aprobación de artes
- Definición de lotes
- Reanálisis y fecha de caducidad o expiración y condiciones de almacenamiento
- Control de compras
- Recepción
- Etiquetado de materiales y productos
- Muestreo y análisis
- Muestras de retención
- Estudios de estabilidad
- Resultados fuera de especificación
- Liberación de lotes
- Almacenamiento y manejo de disolventes
- Rechazos y disposición
- Reprocesos, retrabajos y reacondicionamientos
- Distribución
- Transporte
- Revisión periódica de la calidad

#### SECCIÓN 6

- Definición del proceso e instrucciones de fabricación
- Transferencia de tecnología
- Verificación y control de componentes de empaque impreso
- Calificación del desempeño de procesos
- Validación de la limpieza
- Validación del proceso estéril
- Despeje de líneas de fabricación
- Control de materiales y productos de prueba
- Controles en proceso
- Desviaciones
- Reconciliación y cálculo del rendimiento
- Tendencias de producción

#### SECCIÓN 7

- Administración, organización e implementación de la mejora continua
- Auto inspecciones

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de ____
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Acciones correctivas y preventivas
- Comunicación regulatoria y calidad
- Indicadores de desempeño en calidad
- Evaluación por parte de la administración de la mejora continua

## SECCIÓN 8

- Antifalsificación
- Evidencia de tamper (etiqueta de seguridad)
- Sello de seguridad para niños
- Identificación formas farmacéuticas sólidas
- Recuperación de mercado
- Eventos adversos
- Reclamaciones
- Notificación de Incidentes

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 7. ADMINISTRACIÓN DEL SISTEMA DE CALIDAD

### 7.1 OBJETIVO

- Asignar responsabilidades y garantizar el cumplimiento con el Sistema de Calidad, la Política de Calidad, la NOM-059 y las normas ISO 9000, asegurando así que todos los productos fabricados cumplen con todos los requerimientos regulatorios estipulados por la SSA, y Buenas Prácticas de Fabricación y legislación vigente.
- Definir los requerimientos para planificar, organizar, comunicar, medir, evaluar y mejorar la Calidad.

### 7.2 CONTENIDO

#### 7.2.1 RESPONSABILIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN

- Es responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, implementar implantar y administrar un Sistema de Calidad que asegure el cumplimiento con los estándares de Calidad, y la regulación sanitaria aplicable (NOM-059), además de asegurar que se cuenta con los recursos necesarios para dicho propósito; asimismo deberá monitorear la efectividad del mismo mediante un programa anual de auto inspecciones y auditorías internas documentando observaciones, acciones correctivas y conclusiones.
- Asegurar la implantación del Sistema de Calidad y el cumplimiento con la política de Calidad es responsabilidad del Director de Operaciones, responsable Sanitario y Gerentes que forman parte de la Dirección de Operaciones, así como los Directores y Gerentes de las áreas involucradas en la adquisición de insumos, almacenamiento y distribución del producto, bajo la coordinación de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad se asegura que el Sistema de Calidad cubre todas las actividades de fabricación y abastecimiento. Esas actividades están regidas por procedimientos estándar de operación donde se define cada actividad o proceso y se establecen sus objetivos y responsabilidades.

#### 7.2.2 PLAN DE CALIDAD

- Es responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, generar un programa de Planificación de la Calidad que considere un sistema de comunicación interna, el monitoreo de procesos y productos, un sistema de evaluación de la misma administración de calidad y la mejora continua, asegurando así de manera conjunta, la implementación del Sistema de Calidad, asimismo, la Dirección de Operaciones así como todas sus Gerencias son responsables de colaborar en la elaboración del Plan de Calidad, incluyéndose en el mismo que también los contratistas cumplan con los objetivos de Calidad establecidos .
- El Plan de Calidad deberá identificar oportunidades para la mejora continua en calidad, así como riesgos de Calidad significativos para el negocio y deberá considerar las acciones a tomar para eliminar y controlar y/o minimizar dichos riesgos, dicho Plan establecerá

Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

objetivos medibles que apliquen a toda la organización promoviendo y asegurando el compromiso con la Calidad, de todos y cada uno de los empleados.

- El Plan (o los Planes) de Calidad deberán ser elaborados por personal calificado y deberá existir la cantidad de personal suficiente y calificado para asegurar el cumplimiento con los objetivos y Planes de Calidad.<sup>12</sup>

### 7.2.3 ORGANIZACIÓN DE LA CALIDAD

- Deberá contar con un Sistema de Calidad documentado, comprensible para cada miembro de la Organización, el cual contará con los recursos suficientes y personal calificado así como con las instalaciones y equipo suficiente para cumplir totalmente con el mismo y con los requerimientos del sistema de calidad local, este será aprobado por la Dirección de Operaciones y del entero conocimiento de la Gerencia General.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad será responsable de dar seguimiento a la implementación del Sistema de la Calidad para la fabricación y abastecimiento en toda la organización.
- El responsable Sanitario reportará en forma directa a la Dirección General.
- Todos los puestos clave en cuanto a calidad deberán ser de tiempo completo y de planta.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad será independiente en cuanto a funciones y autoridad del departamento encargado directamente del área de producción y abastecimiento dentro de la organización. Además será independiente y objetiva en el desarrollo de las actividades y/o responsabilidades dentro de la estructura organizacional. La Dirección de Operaciones contará con un organigrama actualizado que muestre el grado de responsabilidad de los miembros de la Dirección de Operaciones y las líneas de reporte.
- Los Gerentes y Jefes de Producción y Aseguramiento de Calidad contarán con estudios de licenciatura en las áreas farmacéutica y química, así como título y cedula profesional.
- Será responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad y del Área en General de Aseguramiento, la administración, monitoreo, revisión y aprobación de todos los procesos, sistemas, materiales y productos realizados, recibidos o fabricados.<sup>12</sup>

### 7.2.4 COMUNICACIÓN INTERNA

- La Dirección General y la Dirección de Operaciones por conducto de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, serán responsables de verificar se establezca un proceso de comunicación oportuno dentro de la organización considerando la efectividad y logros del Sistema de Administración de la Calidad, indicando el índice de cumplimiento con las políticas e iniciativas de mejora continua, así como BPF's, Recalls (recuperaciones de producto del mercado) y todos los sucesos e información relevante para la organización y el personal en general, manteniendo un estatus de capacitación continua y verificación al mismo.

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad por conducto del Departamento de Documentación se encargará de la planeación, recolección, administración y coordinación de la comunicación de la información en materia de calidad.
- Deberán establecerse mecanismos para retroalimentación en cuanto a la efectividad del sistema de comunicación interna.
- Todo el personal cuyo papel tenga impacto directo sobre la calidad del producto tendrá la responsabilidad de mantener a todo el personal informado en cuanto a problemas, errores así como también logros.

#### 7.2.5 MEDICIÓN Y MONITOREO DE PRODUCTOS Y PROCESOS

- Existen indicadores de desempeño considerando la satisfacción del cliente, tendencias sobre procesos y productos, proveedores de materiales, productos y servicios, cumplimiento con BPF's y efectividad global del Sistema de Administración de Calidad.
- Todas las mediciones de desempeño se encontrarán directamente relacionadas con los planes estratégicos y objetivos. Además serán evaluadas en forma periódica e interpretadas para identificar áreas de oportunidad en los procesos.

#### 7.2.6 EVALUACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN

- La Dirección de Operaciones junto con la Dirección de Ventas establecerán y llevarán a cabo un Programa de Evaluación de todos los aspectos críticos relacionados con las operaciones de fabricación y abastecimiento.
- Dicha evaluación considerará los siguientes elementos en cuanto al Sistema de Calidad: Planes de Calidad y objetivos, una revisión anual de la efectividad de las políticas de calidad, guías, procesos y procedimientos, indicadores de desempeño de calidad, incumplimientos provenientes de las auditorías y auto-inspecciones; evaluaciones de calidad a validaciones, monitoreos ambientales, evaluaciones al desempeño de proveedores, revisión periódica del producto, problemas relacionados con producción, evaluación de los proyectos de mejora continua y todas las actividades relacionadas con la comunicación y/o información sobre cuestiones de calidad.
- Todas las evaluaciones o revisiones de la Dirección de Operaciones tendrán que estar documentadas y dicha dirección se asegura de la implantación correspondiente.

#### 7.2.7 MEJORA CONTINUA EN CALIDAD

- Todas las Direcciones serán los líderes de la mejora continua en cuanto a calidad se refiere, proporcionando el apoyo correspondiente.
- La Dirección de Operaciones evaluará los proyectos de mejora en calidad y establecerá prioridades mediante un análisis que involucre la minimización de riesgos de calidad, recursos, escala de tiempo, probabilidades de éxito e inversión para el proyecto.



TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Los proyectos de calidad seleccionados serán incluidos en el plan anual del negocio y deberán hacerse del conocimiento del Director General y demás Direcciones y áreas involucradas.
- El o los Gerentes involucrados directamente, realizarán evaluaciones para verificar el avance de los proyectos. El progreso de los mismos será comunicado a todo el personal.
- Se establecerá un sistema para verificar que los proyectos de mejora en calidad se han vuelto un procedimiento de rutina y que los niveles de cumplimiento prevalecen.
- Toda contribución tanto individual como en grupo a los proyectos de mejora en calidad contará con el reconocimiento adecuado.

### 7.2.8 AUDITORIAS<sup>12</sup>

- Las auditorias que se llevarán a cabo son
  - Nivel 4.- Auditorias conducidas por entidades Regulatorias
  - Nivel 3.- Auditorias conducidas por Corporativos o por el Grupo de Auditorias de la compañía.
  - Nivel 2.- Auditorias conducidas por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad
  - Nivel 1.- Auto-inspecciones conducidas por cada jefatura o departamento, es decir una evaluación interna acerca de sistemas de calidad y procedimientos.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad emitirá procedimientos de auditorias internas para verificar la conformidad de las operaciones con los principios del aseguramiento de la calidad, sistema de calidad, requerimientos regulatorios y los procedimientos estándar de operación.
- El Corporativo o el grupo auditor de la compañía se encargará de auditar y aprobar a :
  1. Todos los contratistas y/o maquiladores y compañías licenciadas
  2. Proveedores de principios activos y materia prima
  3. Laboratorios de tercera o de prueba
  4. Centros de distribución.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá llevar a cabo auditorias periódicas de las operaciones locales y cuando aplique auditorias externas a contratistas y/o maquiladores, compañías licenciadas así como proveedores externos.
- El programa de auditorias contará con el respaldo, aprobación e involucramiento total de la Dirección de Operaciones.
- Cuando se lleve a cabo una auditoria corporativa, este organismo acordará previamente los términos y fechas de la misma.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que todas las auditorias se llevarán a cabo con base en:
  1. Las Políticas de Calidad de la compañía.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

2. Estándares de materiales y productos
  3. Buenas Prácticas de Fabricación y Estándares de calidad.
  4. Procedimientos Normalizados de Operación Locales y Globales.
  5. Requerimientos regulatorios y del cliente de todos los mercados abastecidos.
- Al finalizar la auditoria, se analizarán y discutirán los resultados con el personal realizándose una recopilación de todas las no conformidades encontradas. Todas las auditorias son registradas y el reporte de resultados será emitido en forma oportuna. Así mismo se llevará un reporte documentado del seguimiento y acuerdos para llevar a cabo las acciones correctivas, acciones con respecto a las recomendaciones de auditoria y el cierre formal de la auditoria.
  - La Gerencia de Aseguramiento de Calidad será responsable del seguimiento de la auditoria, asegurando también la toma de acciones preventivas y correctivas efectivas en forma oportuna.
  - El reporte de auditoria registrará tanto no conformidades como las Buenas Prácticas observadas y estos hallazgos positivos serán publicados.
  - Las acciones correctivas que no sean llevadas a cabo de acuerdo a las fechas programadas, serán notificadas a la Dirección de Operaciones.

#### 7.2.9 EVALUACIÓN DEL RIESGO EN LA CALIDAD DEL PRODUCTO A TRAVÉS DE LA CADENA DE ABASTECIMIENTO.

- Las Gerencias de Producción, Validación, Logística y Exportaciones, Aseguramiento de Calidad y la Dirección de Compras realizarán actividades preventivas y correctivas de tal manera que se identifiquen los puntos importantes que son causa potencial de riesgo en la calidad, tanto de las materias primas como del manejo de los productos a través de la cadena de abastecimiento de los mismos hasta su destino final (pacientes).
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurarse de que los proveedores de materia prima y activos lleven a cabo una evaluación de las etapas clave a lo largo de su cadena de abastecimiento desde que este sale de sus instalaciones hasta su entrega al fabricante. Así mismo, cuando el producto llegue para etapas posteriores al proceso de fabricación tales como acondicionamiento, se llevara a cabo la evaluación correspondiente.
- La evaluación del riesgo en la calidad del producto a través de la cadena de abastecimiento será considerada en el programa de auditorias internas y debe existir un periodo de revisión para asegurar que todas las medidas tomadas y cambios son las adecuadas.
- El personal tendrá que ser capacitado en la emisión de cualquier procedimiento normalizado de operación emitido para implementar implantar o mejorar las medidas o medios de control.

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 7.2.10 CONTROL DE CAMBIOS

- Implantar un sistema de control por medio del cual todos los cambios que puedan afectar la fabricación, calidad, seguridad o eficacia de materiales, materia prima y producto terminado sean identificados e implementados de manera oportuna y adecuada.
- El Sistema de control de cambios se encontrará definido de acuerdo a procedimientos detallados.
- Identificándose los tipos de cambios sujetos a un control de cambios tales como:
  1. Procedimiento Normalizado de Operación, Registros Maestros de lotes y cualquier documento maestro
  2. Fórmula de producto
  3. Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's o GMP's (siglas en inglés)
  4. Requerimientos farmacopéicos
  5. Métodos de análisis, protocolos de estabilidad y especificaciones de materiales o productos
  6. Calibración y frecuencia de la misma
  7. Sistemas de cómputo
  8. Validación de métodos de limpieza y procesos
  9. Sitio de fabricación
  10. Instalaciones o servicios críticos (tales como agua, aire, vapor)
  11. Proceso de fabricación
  12. Materia prima o proveedores de materia prima
  13. Componentes de empaque, etiquetado incluyendo cambio de proveedor
  14. Equipo de fabricación, análisis o control, incluyendo refacciones utilizadas en procesos críticos.
- Todos los acuerdos con contratistas y/o maquiladores proveedores y licenciados especificarán claramente los requerimientos técnicos y de calidad y como se llevará el control de cambios, así mismo recibirán previa aprobación de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad para la implementación implantación de cualquier cambio que pueda involucrar a productos.

#### 7.2.11 CICLO DE VIDA DE VALIDACIÓN

- La Gerencia de Validación deberá asegurar que se lleva a cabo la validación de todas las instalaciones, laboratorios, computadoras, procesos y sistemas que tienen un impacto directo en la calidad del producto, tomando en cuenta los recursos necesarios para llevar a cabo dicha tarea. Sin embargo, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad será responsable de que todas las actividades de validación arriba citadas se lleven a cabo cumpliendo con los estándares adecuados, dando la aprobación final de toda validación.
- El proceso de validación engloba los siguientes pasos:
  1. Validación inicial
  2. Control de cambios

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

### 3. Revisión de validación

- En cuanto a la validación de nuevas instalaciones, laboratorios, computadoras, procesos y sistemas, se llevara a cabo una validación prospectiva.
- Toda validación se encontrará finalizada y aprobada, antes de liberar el producto.
- La validación concurrente seguirá los mismos principios y procedimientos que la validación prospectiva, además la validación concurrente tan solo aplicará para calificación de cumplimiento de procesos.
- Se realizará la validación retrospectiva únicamente cuando las instalaciones, laboratorios computadoras, procesos o sistemas no hayan sido validados aun en forma prospectiva.
- La Gerencia de Validación asegura que cuenta con una organización que define, planifica y administra todas las actividades de validación y asegurará que existan procedimientos para las mismas incluyendo el control de cambios.

#### Mantenimiento del estatus de validación

- La Gerencia de Validación se asegurará que el seguimiento al estatus de validación, se encuentre vinculado con el sistema de control de cambios.
- La Gerencia de Validación asegura que se llevarán a cabo revisiones de validación para el cumplimiento continuo y actualizado y la identificación de recalificaciones y revalidaciones.

## 7.2.12 VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE CÓMPUTO

### Principios

- La Gerencia de Validación, asegura que se implantará la validación de sistemas de cómputo de acuerdo a FDA, estableciéndose así la evidencia de que existe seguridad absoluta de que un sistema de cómputo operará en forma consistente de acuerdo a especificaciones.
- La Gerencia de Validación asegura que esta validación de sistemas de cómputo será planeada, ejecutada y reportada definiendo y documentando responsabilidades.
- La Gerencia de Validación asegura que la validación cubrirá toda la vida útil del sistema de cómputo.
- La Gerencia de Validación asegura que la validación de sistemas de cómputo considerará la protección, autenticidad y seguridad de la información relacionada con la calidad de los productos fabricados y/o soporte regulatorio.
- La Gerencia de Validación, la Gerencia de Informática y la Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurarán que toda modificación y mejora a los sistemas de cómputo al igual que la documentación asociada es implementada bajo el sistema de control de cambios,

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

además todos los cambios que afecten el estatus de validación serán aprobados antes de ser implantados

- La Gerencia de Validación asegura que existe un Plan Maestro de Validación que considera un inventario que identificará todos los sistemas de cómputo de la Dirección de Operaciones, sus requerimientos de validación, su estatus de validación y el mantenimiento del mismo.
- La Dirección de Información Tecnológica y la Gerencia de Servicios Técnicos por conducto de la Gerencia de Validación, con respecto a los sistemas de cómputo validados se asegurarán de especificar, documentar, aprobar y el rastreo en cuanto a :
  1. Los requerimientos del usuario
  2. El diseño de los sistemas de computo
  3. Revisiones del diseño, desarrollo y revisión de software
  4. Desarrollo de un programa de pruebas para los sistemas de computo tomando en cuenta el grado y la extensión del análisis
  5. Calificación de la instalación, operación y desempeño de sistemas de cómputo.
  6. El traspaso de datos garantizando la integridad y seguridad de la información original, documentando absolutamente todo antes de la ejecución.
- La Dirección de Información Tecnológica y la Gerencia de Servicios Técnicos por conducto de la Gerencia de Validación asegurarán el mantenimiento y seguimiento al estatus de validación de sistemas de cómputo así como la conducción de un programa documentado de mantenimiento preventivo y calibración cuando sea requerido.
- Será responsabilidad de todo el personal verificar que todo sistema de cómputo del cual es usuario o del cual se hace uso en su nombre por otras organizaciones, en el soporte de requerimientos regulatorios farmacéuticos o procesos farmacéuticos regulados se encuentre validado y sea utilizado de manera correcta.
- Será responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad la aprobación de procedimientos utilizados para validar sistemas de computo, verificación del estatus de validación de sistemas de cómputo y el monitoreo del cumplimiento.

#### 7.2.13 CUMPLIMIENTO REGULATORIO

- Deberán establecerse procedimientos en todas las plantas que le abastecen de productos para asegurar que todas las actividades de fabricación, controles y cambios propuestos cumplan con las buenas prácticas y todos los requerimientos regulatorios de los clientes y países abastecidos.
- El Responsable Sanitario, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad y la Gerencia de Producción asegurarán que todas las fórmulas, especificaciones, procesos y actividades que afectan directamente la calidad del producto, cumplan con los requerimientos regulatorios mexicanos (SSA), de los mercados a abastecer y de la compañía a través de la elaboración, autorización e implementación de documentos tales como procedimientos

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

normalizados de operación, listas de materiales, revisiones de formulas, hojas de ruta y todos aquellos controles y documentos involucrados en la fabricación del producto.

#### 7.2.14 TERMINOS TÉCNICOS DE ABASTECIMIENTO

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad establecerá a través de los Términos Técnicos de Abastecimiento las responsabilidades en materia de Aseguramiento de Calidad en cuanto al abastecimiento de productos entre compañías y contratistas, especificando la información técnica concerniente a requerimientos regulatorios específicos para el mercado a abastecer, retiros de productos del mercado (recalls), certificados de análisis, métodos de análisis, pruebas de estabilidad, muestras de retención, revisión periódica de la calidad, periodo de caducidad, niveles de calidad, control de cambios, quejas , etc.
- Ningún producto será comercializado si no se cuenta con este documento aprobado por ambas partes.

#### 7.2.15 BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (BPF's)

- Todas las actividades relacionadas con la fabricación y distribución de productos cumplirán con:
  1. Las Políticas de la compañía y Estándares Corporativos relevantes para materiales, productos u operaciones, en caso de contar con estos.
  2. Las Buenas Practicas de Fabricación:
    - NOM 059, 073,072 y demás legislación Mexicana aplicable.
    - CFR 21, parte 210 y 211.
  3. Los lineamientos y guías de fabricación del grupo así como de otros documentos técnicos relevantes tales como farmacopeas y diccionarios, entre otros.
  4. Las normas ISO 9000 vigentes.
- La Gerencia de Logística y Exportaciones generará y aprobará una requisición de abastecimiento de producto antes de que se fabrique y/o comercialice cualquier producto del grupo.<sup>12</sup>

#### 7.2.16 MANEJO DE INSPECCIONES REGULATORIAS SANITARIAS

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad y el Responsable Sanitario atenderán y darán seguimiento a las verificaciones regulatorias sanitarias en las instalaciones y operaciones de los contratistas y/o maquiladores tal y como lo indica el procedimiento.
- El Responsable Sanitario designara a sus auxiliares y a aquellas personas responsables de proporcionar la información requerida por la autoridad regulatoria, considerando que el número de auxiliares es suficiente para cubrir y supervisar las funciones operativas dentro del horario de trabajo.
- El Responsable Sanitario y/o sus Auxiliares y la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberán informar al Director de Operaciones antes de 24 horas sobre cualquier tema considerado por el inspector como crítico o mayor. El reporte de la inspección se enviará tanto a la Gerencia de Calidad como a la Dirección de Operaciones que haya pedido la

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

auditoria (si aplica), al director del proyecto en el caso de que sea una auditoria regulatoria para sometimiento de un nuevo producto.

- En el caso de auditorias de la FDA, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad informará a los inspectores al cierre de la auditoria que toda la correspondencia involucrada con la inspección se debe dirigir a la compañía.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 8. PERSONAL

### 8.1 OBJETIVO:

- Asegurar que se cuenta con el personal adecuado y capacitado (considerando Buenas Prácticas de Fabricación, Higiene y Seguridad) para cumplir con las necesidades de fabricación y abastecimiento definiendo las habilidades, experiencia y conocimiento necesarios para obtener un desempeño óptimo en todas las funciones de la empresa.

### 8.2 CONTENIDO.

- La Dirección de Operaciones asegurará que existen organigramas actualizados de la estructura de la organización, donde se observen las líneas de responsabilidad y autoridad. En estos organigramas serán representadas la Dirección de Operaciones, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, el Responsable Sanitario, las Gerencias de Producción, Gerencia de logística y Exportaciones, Gerencia de Recursos Humanos, Gerencia de Servicios Técnicos y la Gerencia de Almacén de Distribución, etc. Cada Gerencia actualizará su propio organigrama donde se especifiquen tanto los puestos administrativos como los técnicos y donde se observen todas las líneas de reporte de cada puesto.
- La Dirección de Operaciones y todas sus gerencias aseguran que la organización contará con el personal suficiente con experiencia y calificación necesaria, para llevar a cabo exitosamente las responsabilidades que le sean asignadas.
- El desarrollo de cada individuo dentro del equipo de trabajo, estará monitoreado durante periodos establecidos, además se indicara si se cuenta con un perfil de puesto por empleado el cual se encontrará disponible en su área respectiva de trabajo.

#### 8.2.1 ESPECIFICACIÓN DE FUNCIONES, SELECCIÓN Y CLASIFICACIÓN

- Las Gerencias de la Dirección de Operaciones incluyendo a todas las áreas involucradas en la adquisición de insumos, fabricación, almacenamiento y distribución de productos, identificarán y definirán los puestos del personal a su cargo, ya sea de contrato temporal o permanente, asegurando que las obligaciones del personal y responsabilidades del mismo estarán establecidas por escrito.
- Las Gerencias de la Dirección de Operaciones, incluyendo a todas las áreas involucradas en la adquisición de insumos, fabricación, almacenamiento y distribución de productos, realizarán la selección de su personal basándose en el nivel de educación, experiencia, competencia y capacitación, así mismo de proveer descripciones de puesto para todo el personal.
- Toda persona (interna o externa) que ingrese a las instalaciones identificadas como estériles será sometida previamente a un examen médico con el fin de verificar que no es portador de flora microbiana atípica que eleve el nivel de microorganismos en el área.



Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

### 8.2.2 PERSONAL EXTERNO Y/O CONSULTORES

- El personal que sea contratado como Externo (consultores) cumplirá con los mismos requerimientos del personal de contrato temporal o permanente. Las funciones de Gerencia de Aseguramiento de Calidad no serán cubiertas por personal externo o consultores sin embargo, si puede ser asesorado por personas externas como contratistas y recibir recomendaciones para el desarrollo de sus actividades.
- El personal externo o consultores que se contraten contarán con la experiencia y los recursos disponibles para conocer las necesidades y la demanda del tipo de contrato para el que se le requiere.
- Un contrato formal será firmado antes de que cualquier tipo de trabajo se lleve a cabo.
- Existirán requisitos que detallen el nombre, dirección y actividades de todos los contratistas y consultores y del tipo de servicio que ofrezcan, dichos registros serán resguardados el tiempo estipulado por la empresa.

### 8.2.3 CAPACITACIÓN

- Todos los proveedores de servicios que se encuentren involucrados en la producción, aseguramiento de la calidad, adquisición de insumos, almacenamiento, transporte, distribución y manejo de todos los materiales y productos y cuyo desempeño pueda afectar la calidad del producto, recibirán capacitación apropiada para llevar a cabo sus funciones de manera adecuada realizando una evaluación a los mismos para verificar que cumplen con los requerimientos de su descripción de puesto, proporcionando supervisión y asesoría durante sus labores.
- Todas las Gerencias involucradas considerarán que la capacitación o entrenamiento deberá cubrir las tareas específicas llevadas a cabo, aspectos relevantes sobre Buenas Prácticas de Fabricación o estándares que apliquen, políticas de calidad que apliquen, adecuadas prácticas de higiene y seguridad.
- La Gerencia de Recursos Humanos junto con cada una de las áreas que se encuentran involucrados en la producción, aseguramiento de la calidad, adquisición de insumos, almacenamiento, transporte, distribución y manejo de todos los materiales y productos asegurarán que se imparte capacitación continua a todo el personal.
- El contenido de todos los programas y material de capacitación será aprobado previo a la capacitación por el departamento o personal relevante según el tema. Dicha capacitación será impartida por el personal calificado.
- La Gerencia de Recursos Humanos asegura que dicha capacitación estará documentada y los registros de capacitación serán retenidos de acuerdo a lo estipulado en la sección 3 de este manual.
- Todas las Gerencias de la Dirección de Operaciones, así como las áreas involucradas en la adquisición de insumos, fabricación, almacenamiento y distribución de productos llevarán un registro o programa de las necesidades de capacitación y entrenamiento del personal en cuanto a las funciones que le son asignadas y en lo referente a PNO's que les apliquen,

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

dicho programa deberá indicar como mínimo el contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización.

#### 8.2.4 EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO

- La Dirección de Operaciones y todas las áreas involucradas en la adquisición de insumos, fabricación, almacenamiento y distribución de productos, asegurarán que se cuenta con un equipo de gente calificada y competente.
- La Dirección de Operaciones y todas las áreas involucradas en la adquisición de insumos, fabricación, almacenamiento y distribución de productos asegurarán que todas las áreas y tareas clave que pueden afectar de manera directa la calidad del producto serán evaluadas para determinar la competencia y habilidades requeridas para el desempeño exitoso del trabajo. La competencia requerida para cada puesto se definirá en términos del conocimiento, experiencia y comportamiento de cada individuo. La Gerencia de Recursos Humanos recopilará y registrará dicho perfil generando una “especificación de competencia” para el puesto.
- La Gerencia de Recursos junto con la gerencia en cuestión utilizará la especificación de competencia en el proceso de selección de candidatos para los diferentes puestos en caso de encontrarse vacantes para identificar posibles sucesores.

#### 8.2.5 SALUD E HIGIENE

##### 8.2.5.1 Salud.

- La Gerencia de Recursos Humanos así como las Gerencias de Producción asegurarán que todo el personal que trabaja dentro de la planta y todo el personal relacionado con fabricación es sometido a un examen médico a su ingreso a la empresa y posteriormente en forma periódica para asegurar que su salud se mantiene en forma consistente para desarrollar sus labores y también después de una ausencia permanente debida a enfermedades transmisibles y se tomarán las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo.
- La Gerencia de Producción se asegurará que toda persona que presente una lesión abierta o procesos infecciosos que pudieran afectar la calidad del producto no tendrá contacto directo con el mismo hasta su total restablecimiento, (es importante hacer hincapié en que de ninguna manera se le permitirá el acceso a las áreas estériles).
- Las Gerencias de Producción asegurarán que todo el personal cuente con instrucciones de informar a su respectivo supervisor, en caso de presentar algún cuadro que pudiera afectar la calidad del producto.

##### 8.2.5.2 Vestido

- Las Gerencias de Producción asegurarán que el personal que labora en las áreas de producción, no traerá maquillaje ni utilizará joyas, relojes o cualquier objeto que potencialmente pueda contaminar los materiales y/o productos.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- La Gerencia de Producción junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, asegurarán que existan procedimientos para el lavado, cambio y vestido del personal cuando sea apropiado y aplique.
- La Gerencia de Producción junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurarán el uso de aditamentos protectores para todo el personal que trabaje con o cerca de materiales, materia prima o producto terminado.
- Las Gerencias de Producción junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurarán que todo el personal que tenga acceso a las áreas asépticas se encuentre entrenado y calificado en cuanto a vestido y técnicas asépticas, de otra manera este será acompañado en todo momento por una persona que le proporcione vigilancia e información.
- Se contará con procedimientos para el lavado de indumentaria.
- Tener procedimientos para la disposición final de indumentaria desechable.

#### 8.2.5.3 Higiene

- Todas las gerencias de la Dirección de Operaciones asegurarán que se encuentre prohibido comer, mascar goma, fumar, tomar o guardar plantas, así como introducir alimentos, bebidas, aditivos para fumar y medicinas personales en cualquiera de las áreas de fabricación.
- Todas las Gerencias de la Dirección de Operaciones asegurarán que todo el personal relacionado con fabricación este entrenado en las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's) y control de la contaminación.
- Las gerencias de Producción asegurarán que de ninguna manera exista contacto entre la mano desnuda de un operador con un material, materia prima, granel o la superficie de material de empaque o equipo que se encuentre en contacto directo con el producto.
- Visitantes
- Las Gerencias de Producción asegurarán que todo visitante de la planta se apegue a los estándares de higiene y vestido apropiados para cada área de fabricación.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO: MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 9. DOCUMENTACIÓN

### 9.1 OBJETIVO

- Establecer un Sistema de Control Documental que defina las fuentes de información que se deben utilizar como base para los documentos generados en la Dirección de Operaciones y todas las áreas de la compañía involucradas en la adquisición de insumos, fabricación, almacenamiento y distribución de los productos abastecidos, así como establecer los requerimientos para el control, administración, protección y retención de los mismos incluyendo registros y firmas electrónicas.

### 9.2 CONTENIDO

#### 9.2.1 REQUERIMIENTOS DE LOS DOCUMENTOS MAESTROS.

- Los documentos técnicos maestros son:

- Estándares de Producto Corporativos.
- Compendio de especificaciones de materiales.
- Guías de Instalaciones y Procesos.
- Compendio de métodos de análisis.
- Compendio de empaque primario.
- Compendio de Material de Empaque.
- Guías globales de diseño de Ingeniería.
- Procesos de Negocio Globales y Procedimientos Normalizados de Operaciones Globales.
- Hojas de Seguridad.
- Farmacopea de los mercados abastecidos.

Otros documentos externos necesarios, tales como guías de BPF's o GMP's, Estándares, Normas ISO 9000 vigentes.

- Todos los documentos locales que tengan un impacto en la calidad de los productos deberán ser consistentes con los requerimientos de la documentación técnica maestra y con los requerimientos de los mercados abastecidos.

- Dichos documentos locales son entre otros:

- Hojas de Ruta o Direcciones de Fabricación.
- Métodos de análisis
- Dossier Técnico
- Fórmulas
- Paquetes técnicos
- Procedimientos Normalizados de Operación
- Controles de cambio
- Protocolos de Validación
- Reportes de Estabilidades
- Planes de Inspección

Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Listas de Materiales
- Revisiones Periódicas de la Calidad

➤ Los documentos regulatorios son:

- Registros
- Proyectos de marbete
- Información para prescribir
- Certificados de libre venta
- Normas Oficiales Mexicanas
- Normas IMSS
- Normas Internacionales
- Oficio de aviso de maquila
- Responsable Sanitario y Funcionamiento

### 9.2.2 CREACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y USO DE LA DOCUMENTACIÓN

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que todos los documentos que representen un impacto en la calidad del producto se encuentren incluidos en el sistema de control documental. Dicho sistema de control documental incluirá tanto la copia electrónica como la copia en papel de todos los documentos.
- Todas las Gerencias de la Dirección de Operaciones, así como Compras, Manufactura, Seguridad y el Almacén de Distribución, deberán asegurar que toda la documentación que emitan y los sistemas de control asociados deberán cumplir con las necesidades de las BPF's, ambientales, de salud y seguridad y con todos los requerimientos regulatorios y legales (SSA).
- El sistema de control documental abarcará: preparación, verificación y autorización, lista maestra indexando e identificando documentos controlados, número de clave única de cada documento y su historial de revisiones, clasificación confidencial, aseguramiento de registro y cumplimiento legal, los registros de distribución incluyendo registro de recepción (para asegurar que todos los usuarios reciban el documento), correcciones, asignación de una fecha de vigencia que permita contar con el tiempo necesario para llevar a cabo la capacitación adecuada para el personal en cuanto a nuevas formas de trabajo, registros de históricos y justificación del cambio, periodo de revisión (cuando aplique), creación de copias adicionales, oficiales y no oficiales, retención y almacenamiento seguro de copias maestras y versiones anteriores reemplazadas por el documento nuevo y finalmente, la remoción y destrucción de todas las versiones anteriores.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad emitirá el procedimiento normalizado de operación para la elaboración de procedimientos normalizado de operación e instrucciones.
- Todos los documentos generados en la Dirección de Operaciones y todas las áreas de la compañía involucradas en la adquisición de insumos, fabricación, almacenamiento,

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

distribución y venta de los productos abastecidos deberán contar con: títulos claros y concisos, texto claro y sencillo que pueda ser fácilmente entendido por los usuarios, deberán ser preparados por individuos experimentados en la materia, serán aprobados por personal relevante y autorizado, deberán traer la razón social, deberán estar paginados, incluirán referencias (cuando aplique), deberán tener fecha de emisión y fecha de revisión adecuada (cuando aplique), deberán traer una cláusula descriptiva, atributos, métodos de análisis, tolerancias permitidas y referencias a farmacopeas (cuando aplique).

- Los registros del laboratorio deberán incluir como mínimo: nombre del material o producto, número de lote, fecha de análisis y recepción, fuente de análisis, manifestación de las pruebas a llevar a cabo, referencia de los métodos utilizados para analizar la muestra, el peso o medida de cada muestra utilizada para cada prueba (cuando aplique), un registro de todos los resultados e información que contribuya a la obtención de resultados, incluyendo gráficas, esquemas, tablas y espectros de los instrumentos de laboratorio utilizados, todos los cálculos llevados a cabo de acuerdo a cada prueba, cualquier modificación a un método de análisis establecido, dictamen comparando estatus contra especificación, firma o iniciales del analista, firma o iniciales de la persona encargada de revisar y autorizar resultados.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que todas las responsabilidades para la revisión y aprobación de documentos y la autoridad para emitirlos estén definidas.
- Todos los documentos con impacto directo en la calidad del producto y cumplimiento deberán ser aprobados por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad y el Responsable Sanitario (cuando aplique).
- Deberá emitirse y actualizarse un documento con las firmas e iniciales relevantes de puestos de trabajo.
- Las áreas que generen documentos, deberán asegurarse de que todos los documentos autorizados para su emisión sean distribuidos a las personas y áreas involucradas. Se deberá crear un método para autenticar las copias oficiales controladas de documentos maestros para mantener actualizada una lista de receptores de documentos y emisión de los mismos, así como fechas en que deberán ser regresados dichos documentos.
- Todas las Gerencias de la Dirección de operaciones deberán asegurar que todos los documentos relacionados con instalaciones, equipos y servicios sean guardados en su forma actualizada.
- La Gerencia de Producción deberá revisar cada paquete técnico de cada lote de producto antes de mandarlo a la Gerencia de Aseguramiento de Calidad para su revisión.
- Todo el personal que trabaje con documentos controlados deberá recibir capacitación en buenas prácticas de documentación y dicha capacitación deberá ser actualizada a intervalos adecuados.
- La capacitación relevante deberá ser finalizada y registrada antes de que los documentos sean utilizados (a menos que el usuario sea supervisado). Todas las revisiones a procedimientos e instrucciones deberán ser evaluadas para verificar si requieren de capacitación.

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

### 9.2.3 REGISTROS ELECTRÓNICOS

- Todo el personal que controle sistemas que crean, modifican, mantienen, archivan, resguardan o distribuyen registros electrónicos deberán implantar y emitir procedimientos y controles para proteger la autenticidad, integridad y la confidencialidad de los registros electrónicos desde que son creados hasta que son eliminados.
- Deberán establecerse procedimientos con respecto a requerimientos por parte de las autoridades regulatorias de acceso a los registros electrónicos. Cuando sean suministradas copias de registros electrónicos por parte de las autoridades regulatorias, deberán proporcionarse duplicados exactos y serán retenidos como soporte.
- Todas las áreas deberán asegurar que todo el personal comprenda que cada persona será responsable de todas las acciones que se lleven a cabo bajo la consigna de su firma electrónica. Las firmas electrónicas deberán ser únicas para cada individuo.
- La Dirección de Operaciones, así como la Dirección de Información Tecnológica asegurarán la existencia de procedimientos y controles que aseguren la autenticidad de las firmas electrónicas garantizando que no se puedan falsificar por medios ordinarios.
- Ninguna persona podrá hacer uso de la firma electrónica de otra por ningún motivo y en caso de llevarse a cabo dicha acción, será considerado como falsificación de registros.
- Los sistemas de cómputo que soporten la utilización de registros electrónicos y/o firmas electrónicas deberán ser validados de acuerdo a lo estipulado en las políticas de la compañía.

### 9.2.4 ARCHIVO, RETENCIÓN Y RECUPERACIÓN DE DOCUMENTOS.

- Deberá existir un procedimiento que indique los requerimientos en cuanto al archivo, retención y resguardo de documentos, dicho procedimiento comprenderá la descripción o listado de documentos y registros a almacenar, identificación de los lugares de almacenamiento de documentos y registros, asignación de responsabilidades para llevar a cabo las actividades de archivo y resguardo y la evaluación de la efectividad del proceso, el periodo de almacenamiento (tomándose en cuenta durante el almacenamiento todos los factores de riesgo como pueden ser: fuego, agua, robo, destrucción accidental, etc.).
- En caso de utilizar copias microfilm o microfichas, estas deberán ser preparadas de acuerdo con un estándar similar reconocido. Cada microfilm o microficha deberá ser autenticado mediante la inclusión del nombre, dirección, fecha y la firma de la persona que preparara el microfilm o microficha.
- Deberán definirse los tiempos de retención para todos los documentos relacionados con BPF's o GMP's. Todos los tipos de documentos nuevos deberán ser evaluados si es necesario, para determinar el tiempo que deben ser retenidos.
- Los tiempos de retención deberán cumplir con lo estipulado con la regulación Mexicana (SSA) y deberán cumplir con los requerimientos del cliente abastecido.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Deberá controlarse la destrucción de los registros obsoletos, asignando responsabilidades, aprobación de métodos de destrucción y aseguramiento de que el material confidencial será resguardado en forma segura si se recurre a un servicio de contratistas.



Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 10. INSTALACIONES, EQUIPO Y SERVICIOS

### 10.1 OBJETIVO:

Evitar que la calidad del producto se vea afectada por actividades realizadas por personal no autorizado, actividades fuera de rutina, o por el uso de equipo no autorizado.

Asegurar que los aspectos críticos de nuestras operaciones son adecuadamente diseñados, instalados, operados, monitoreados y mantenidos de manera que se cuente con una eficiente y efectiva organización de nuestro personal y nuestras actividades.

Asegurar la correcta calibración y el mantenimiento de los niveles adecuados de higiene durante la fabricación, acondicionamiento y almacenamiento del producto evitando la contaminación por disolventes, flujo de personal y materiales, contaminación cruzada, uso inadecuado de lubricantes y en general de todos los servicios e instalaciones.

### 10.2 CONTENIDO:

#### 10.2.1 SEGURIDAD DE EDIFICIOS Y EQUIPOS

- Las Gerencias de Producción y Aseguramiento de Calidad asegurarán que el ingreso a oficinas, almacenes, áreas de fabricación y de laboratorio es única y exclusivamente a personal autorizado.
- Deberán existir medidas de seguridad que consideren la necesidad de asignar alarmas a puertas y ventanas.
- Las Gerencias de Producción y Aseguramiento de Calidad aseguran que todos los ajustes al equipo de producción y laboratorio deberán ser hechas por personal autorizado con el entrenamiento adecuado.
- Todas las áreas de la Dirección de Operaciones, y demás áreas con impacto en la calidad del producto, deberán asignar un responsable para el resguardo y control de llaves.
- Los sistemas de cómputo se encontrarán asegurados para prevenir acceso o uso no autorizado (Ej. Mediante password).

#### 10.2.2 ACTIVIDADES FUERA DE RUTINA

- Deberá utilizarse un sistema documentado para asegurar que las Buenas Prácticas de Fabricación no sean comprometidas cuando una instalación o parte de ella sea transferida bajo el control de personal que normalmente no se encarga del mismo y no se encuentra involucrado en su uso de rutina.
- La documentación deberá contener los siguientes elementos, los cuales deberán ser breves para todo el personal:
  1. Identidad del equipo, área de fabricación, laboratorio o servicio transferido.
  2. Pequeño resumen del trabajo a realizar.

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

3. Identidad del equipo cercano o áreas que podrían ser afectadas por la transferencia.
  4. Precauciones especiales requeridas durante el trabajo no rutinario para asegurar que el trabajo de rutina llevado a cabo en otras áreas no esta comprometido (Ej. Estándares de BPF's, estándares de higiene, rutas de acceso en el área).
  5. Fecha y hora de la transferencia del control de rutina
  6. Fecha y hora de la devolución o retorno al control de rutina
  7. Precauciones especiales (Ej. Despeje de línea, limpieza o esterilización) requeridos para permitir el regreso de la unidad al control rutinario.
  8. Nombre del personal involucrado.
- Un grupo de trabajo definido deberá llevar a cabo una revisión de las implicaciones en las Buenas Prácticas de Fabricación sobre el trabajo que se realice antes de que las operaciones de rutina sean reiniciadas.

#### 10.2.3 DISEÑO DE INSTALACIONES

- Todas las instalaciones, incluyendo equipos y jardines deberán ser diseñados y darles mantenimiento para minimizar el riesgo de acceso de tierra, polvo, humedad, fauna nociva y cualquier otro contaminante a las plantas.
- Todas las áreas deberán contar con servicios de ventilación y filtración de aire adecuado (esto debe incluir el monitoreo del desempeño para el uso de las instalaciones).
- Las instalaciones deberán contar con el espacio adecuado para el desplazamiento de personal, materiales, contenedores y dispositivo de equipos, previniendo una posible mezcla de materiales.
- Cuando los principios activos, material de empaque primario, productos intermedios o a granel vayan a ser expuestos al medio ambiente, las superficies interiores de pisos, techos y puertas, deberán estar libres de fracturas o aberturas y polvo, así mismo deberán estar en constante mantenimiento, además de que los materiales utilizados en la construcción de las instalaciones no deberán desprender partículas bajo condiciones normales de operación, y deberán permitir la limpieza fácil y efectiva, y si fuere necesario la desinfección. Asimismo se deberá tener especial cuidado con los servicios en tubería, ventilación y alumbrado.
- El equipo de fabricación no deberá ser reactivo con los materiales o productos, deberá ser diseñado y utilizado de manera que se prevenga la contaminación de materiales o productos por metal u otro componente del mismo o lubricantes. Asimismo los dispositivos del equipo deberán poder ser removidos fácilmente, lo que ayudara a su limpieza. (En caso de que el equipo no cumpla con lo anterior, deberá ser reemplazado a menos que existan sistemas de detección que aseguren el manejo del riesgo). El equipo deberá estar separado de las paredes y otros equipos evitando la influencia negativa de otro equipo cercano (vibraciones, interferencia electromagnética, etc.) para permitir la limpieza, inspección y mantenimiento.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 10.2.3.1 Instalaciones para la fabricación de productos no estériles.

- Todas las operaciones de fabricación no estériles deberán ser llevadas a cabo en instalaciones diseñadas para proteger al producto de la contaminación química, física y biológica. Los productos susceptibles a tipos específicos de contaminación deberán ser fabricados con protección adicional en las etapas críticas del proceso.

#### 10.2.3.2 Instalaciones para la fabricación de productos Estériles.

- Todas las instalaciones para la fabricación de productos estériles deberán estar separadas de todo el ambiente de la planta en general, deberán estar sumamente controladas en cuanto a flujo de materiales, productos y personal.
- Las instalaciones deberán contar con temperatura, ventilación y sistemas de filtración adecuados y deberá haber presiones diferenciales entre estas áreas y las demás de la planta.
- Las instalaciones y equipo designado para la fabricación de productos estériles, no deberá ser utilizado para la fabricación de productos no estériles. Las técnicas de fabricación deberán ser asépticas.
- El equipo utilizado en la fabricación de productos estériles deberá ser diseñado de manera que se evite la introducción de contaminantes de cualquier tipo. Se deberán utilizar sistemas cerrados para la fabricación, transferencia y llenado de productos estériles.
- El equipo deberá ser validado, operado, monitoreado y controlado para asegurar que el riesgo de contaminación tanto microbiológica como de endotoxinas y partículas es prácticamente nulo.

#### 10.2.3.3 Contaminación Cruzada.

- El riesgo de contaminación cruzada deberá minimizarse mediante la contención o segregación de material potencialmente contaminante.
- Las nuevas instalaciones deberán ser diseñadas y operadas de manera que se minimice el riesgo de contaminación cruzada. Además las instalaciones existentes deberán ser evaluadas por la Gerencia de Ingeniería para verificar el riesgo potencial de contaminación cruzada y deben tomarse acciones si lo hay.

#### 10.2.3.4 Servicios.

- Todas las entradas o ductos de aire para las áreas de fabricación y laboratorios deberán evitar la contaminación por gases de escape provenientes de otra maquinaria o aire contaminado de desecho de otros sistemas. Asimismo, los escapes y entradas deberán tener filtros apropiados de acuerdo al tipo de riesgo de contaminación cruzada.
- El alumbrado, temperatura, humedad y ventilación deberán ser apropiados de acuerdo al propósito de la instalación.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de ____
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Los sistemas de extracción deberán ser diseñados, operados y mantenidos asegurando la evasión de contaminación de sistemas, equipo, instalaciones y operaciones de fabricación y que se lleve a cabo una limpieza y sanitización efectiva de los mismos y que todas las conexiones entre sistemas, equipo y servicios estén protegidos para prevenir el retorno o regreso de material del sistema.
- Cuando es absolutamente necesario situar cañerías en las instalaciones, deberá tenerse cuidado de que sean del tamaño adecuado y que sean diseñadas de manera que se evite totalmente el sifoneo de regreso o el ingreso de contaminación microbiana al ambiente.

#### 10.2.4 SEGREGACIÓN / SEPARACIÓN<sup>12</sup>

##### 10.2.4.1 Producto terminado

- La Gerencia de Producción y la Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurarán que no exista contaminación de productos con compuestos alérgicos que puedan causar reacciones anafilácticas de tipo I.
- Las Gerencias de Ingeniería, Producción y Aseguramiento de Calidad asegurarán que los productos antibióticos y no antibióticos no sean fabricados, acondicionados, analizados y/o almacenados en las mismas instalaciones o edificios.
- Las Gerencias de Producción y Aseguramiento de Calidad asegurarán que el personal, el flujo de materiales y los sistemas de control a su cargo prevengan y eviten la contaminación con penicilina entre las diferentes áreas y el ambiente circundante.

##### 10.2.4.2 Operaciones limitadas al empaque secundario.

- Los procesos de acondicionamiento en empaque secundario para productos antibióticos serán regulados por los requerimientos anteriores, sin embargo podrán llevarse a cabo en áreas no segregadas.

##### 10.2.4.3 Almacenamiento

- Los gránulos en su empaque primario no requerirán almacenamiento en áreas segregadas siempre y cuando estos se encuentren en sus empaques de embarque, los cuales cuentan con las medidas de seguridad apropiadas, y en caso de ser necesario hacer un muestreo o desempacar, solo se podrá realizar esta operación en áreas segregadas. Los productos en su empaque final no requerirán almacenamiento en áreas segregadas.

#### 10.2.5 DISPOSICIÓN Y CONTROL DE DESPERDICIOS.

- Las Gerencias de Producción, Aseguramiento de Calidad y la Gerencia de Seguridad y/o Departamento de Protección Ambiental, aseguran que los productos y los materiales de desecho que se encuentren en las diferentes áreas de producción estarán claramente identificados, serán removidos en forma segura y sanitaria de las áreas de fabricación,

Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ____
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

almacenamiento y distribución, previniéndose el uso sin autorización y/o el desvío de los mismos.

- Las instalaciones para disposición de materiales y productos de desecho que pudieran sufrir desviaciones ilegales o accidentales, deberán cumplir con los requerimientos para la seguridad de edificios y acceso controlado estipulados.
- También se debe asegurar que antes de remover los materiales y productos de desecho estos sean identificados, etiquetados y designados únicamente para desechos.
- Los desechos que tienen contaminación microbiológica, deberán ser desinfectados antes de su disposición.

#### 10.2.6 CALIDAD DEL AIRE

- Los sistemas de abastecimiento de aire no deberán introducir contaminantes en el flujo de aire o dentro de las áreas de fabricación, por tanto deberán tomarse las medidas necesarias para prevenir que esto ocurra.
- Los estándares aplicados en protocolos de validación y monitoreo, deberán ser por lo menos tan estrictos como los estándares utilizados durante la fabricación de rutina.
- Los sistemas de abastecimiento de aire deberán ser diseñados, validados, operados, monitoreados y controlados para obtener la calidad del aire requerida.
- Todos los documentos, incluyendo los dibujos de construcción, deberán ser recopilados y guardados en forma actualizada para cada sistema de abastecimiento de aire.
- Tanto en el caso de la fabricación aséptica y no aséptica, se deberá cumplir con los límites de partículas y microbiológicos estipulados<sup>12</sup>

#### 10.2.7 SISTEMAS DE AGUA Y VAPOR

- La Gerencia de Ingeniería deberá asegurar que los sistemas de distribución y abastecimiento de agua purificada o agua de un mayor estándar y el vapor limpio o puro, estarán diseñados para producir agua / vapor que cumpla con especificaciones.
- La Gerencia de Ingeniería y la Gerencia de Proyectos deberán asegurar que el diseño de estos sistemas también protejan el agua / vapor de la contaminación química y microbiológica y de la proliferación microbiana.
- La Gerencia de Ingeniería deberá asegurar que todos los sistemas de agua puedan ser sanitizados.
- La Gerencia de Ingeniería deberá asegurar que el agua purificada o agua de estándares mayores y el vapor limpio o puro y los sistemas de distribución estén validados, operados, controlados y monitoreados para obtener la calidad requerida.
- Los resultados de los programas de monitoreo de agua deberán ser revisados periódicamente de manera que se facilite el análisis de tendencias, dichas revisiones deberán ser publicadas para la Dirección de Operaciones para su administración y control.

##### 10.2.7.1 Estándares de calidad para agua y vapor utilizados para la fabricación no estéril.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- El agua para las etapas tempranas de fabricación primaria, limpieza inicial de equipos y componentes de empaque, limpieza de áreas de fabricación y preparación de agua purificada, deberá cumplir con los requerimientos de agua potable.
- El agua utilizada para el enjuague final de contenedores, equipo (a menos que el equipo sea limpiado con un disolvente adecuado, secado y el proceso de limpieza este validado) y como ingrediente en la fabricación secundaria, incluyendo granulación húmeda y recubrimiento acuoso, deberá cumplir con los requerimientos para agua purificada especificados.
- Los condensados de vapor que puedan entrar en contacto con productos no estériles deberán cumplir con los requerimientos para agua purificada.

#### 10.2.7.2 Estándares de calidad para agua y vapor utilizados para la fabricación estéril.

- El agua utilizada como ingrediente para las etapas no estériles de producto terminado estéril no parenteral deberá ser agua purificada, baja en endotoxinas (agua altamente purificada), cuando el proceso subsiguiente no remueva endotoxinas.
- El agua utilizada como ingrediente en productos estériles parenterales deberá producirse por destilación, y después de la misma deberá ser manejada de manera que la calidad requerida se mantenga, deberá cumplir con los requerimientos de agua para inyectables estipulados, cumplir con el estándar microbiológico de no más de 10 ufc/100 ml y deberá ser producida y distribuida utilizando sistemas que son diseñados, validados, operados, monitoreados y controlados para asegurar que el riesgo de contaminación microbiológica, por partículas y endotoxinas sea minimizado.
- El agua utilizada para el enjuague final después de cualquier proceso de lavado de componentes que tienen contacto con el producto o equipo utilizado para la fabricación de productos parenterales estériles, deberá cumplir con los requerimientos de agua para inyección, cumplir con los estándares microbiológicos de no más de 10 ufc/100 ml y deberá ser producida y distribuida mediante sistemas diseñados, validados, operados, monitoreados y controlados para asegurar que el riesgo de contaminación microbiológica por partículas y endotoxinas sea minimizado.
- Asimismo los condensados de vapor que entran en contacto directo con los productos estériles deberá cumplir con los requerimientos de agua para inyectables.
- El agua utilizada como ingrediente y para el enjuague final después de cualquier proceso de lavado de componentes o equipo que tienen contacto con la fabricación de productos estériles que no son para uso parenteral (Ej. Productos oftálmicos) deberá cumplir con los requerimientos de agua purificada, estándares microbiológicos de no más de 10 ufc/100 ml y deberá ser producida y distribuida utilizando sistemas diseñados, validados, operados, monitoreados y controlados para asegurar que el riesgo de contaminación microbiológica, por partículas y endotoxinas sea minimizado.<sup>12</sup>

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 10.2.8 SISTEMA DE GASES COMPRIMIDOS

- Los sistemas que proveen el gas comprimido deberán ser diseñados para evitar la contaminación cruzada entre diferentes sistemas de abastecimiento de gas.
- Los sistemas de aire comprimido deberán estar definidos por especificaciones que incluyan la fuente de aplicación del gas, detalles en cuanto a válvulas, materiales de construcción, filtros, condiciones de operación, compresor de aire, aceites utilizados para la lubricación del compresor.
- Todo servicio en tubería, válvulas, filtros y otras partes de los sistemas de distribución de gases deberán ser compatibles con el gas para el cual son utilizados, deberán estar claramente identificados y mantener la calidad del gas distribuido durante su uso.
- Los sistemas de abastecimiento de gas comprimido deberán ser validados, operados, monitoreados y controlados para asegurar que las fuentes de gas comprimido se encuentran conectadas correctamente a los puntos de utilización y que no hay fugas ni contaminación cruzada.
- Los sistemas de abastecimiento de gases para la producción estéril en las cuales se encuentran localizadas u operadas las estaciones de llenado aséptico deberán ser diseñadas de acuerdo a recomendaciones estipuladas. Los gases deberán ser esterilizados por filtración.
- Deberá existir un programa que asegure la calidad de los gases comprimidos con respecto a lo estipulado.
- Deberá llevarse a cabo el monitoreo del contenido de aceite de salida de los compresores lubricados y no lubricados regularmente.

#### 10.2.9 IDENTIFICACIÓN DE INSTALACIONES

- La Gerencia de Producción asegura que todas las áreas de fabricación, así como el equipo y los servicios instalados permanentemente, sean identificadas y etiquetadas en forma única mediante un código de identificación.
- El código de identificación deberá como mínimo permitir la rastreabilidad del equipo en cuanto a los registros de validación / calificación, registros de control de cambios, registros de mantenimiento, registros de calibración de instrumentos, registros de limpieza /sanitización /esterilización y utilización en la fabricación del lote.
- Todo el equipo y cada contenedor de almacenamiento utilizado en la fabricación de productos deberá estar identificado a toda hora (ej. Limpio) y cuando sea necesario, la fase de procesamiento del material.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ____
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 10.2.10 VALIDACIÓN DE INSTALACIONES

- La Gerencia de Validación deberá llevar a cabo las validaciones de instalaciones nuevas y existentes que tienen un impacto en la calidad del producto. Nos referimos a instalaciones como fabricación, almacenamiento, laboratorios y sus sistemas de control asociados, equipo utilizado en el proceso, sistemas de ventilación y aire acondicionado, gases comprimidos y otros servicios especializados.
- La Gerencia de Validación deberá asegurar que la validación de instalaciones siga el ciclo de vida prescrito de Diseño de la Calificación, Calificación de la Instalación, Calificación Operacional y Calificación del desempeño. Dichas actividades deberán llevarse a cabo en forma paralela junto con las Buenas Prácticas de Ingeniería.
- La Gerencia de Ingeniería junto con la Gerencia de Validación, deberán asegurar que todas las instalaciones estén de acuerdo con las Buenas Prácticas de Ingeniería y deben ser evaluadas sobre el riesgo de algún efecto en la calidad del producto. Esta evaluación deberá clasificar a las instalaciones de acuerdo a si tienen impacto directo, impacto indirecto o no tienen impacto en la calidad del producto. El nivel de la validación deberá ser el apropiado de acuerdo con el impacto de la clasificación y los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación.
- La Gerencia de Servicios Técnicos deberá asegurar que todos los documentos producidos durante la validación prospectiva y la validación del mantenimiento sean almacenados de acuerdo a lo estipulado en las políticas de calidad de la compañía y la reglamentación mexicana vigente. Asimismo deberán existir sistemas para asegurar la rapidez en la recuperación y rastreabilidad de la documentación a través de la vida útil de la instalación.

#### 10.2.11 OPERACIÓN DE LAS INSTALACIONES Y EQUIPOS (Procedimientos de Operación de cada área).

- La Gerencia de Validación deberá asegurar que todas las instalaciones para la fabricación de productos farmacéuticos estén validadas de acuerdo a su objetivo propuesto. Dichas instalaciones deben ser mantenidas en forma limpia y sanitaria todo el tiempo.
- Existirán procedimientos que describan el uso, mantenimiento y calibración (según sea), de las instalaciones, equipos y servicios.
- El equipo e instalaciones considerados críticas en cuanto a calidad se refiere, deberán ser utilizadas únicamente dentro del rango de operación calificado. El personal que los maneje, mantenga o calibre, deberá estar entrenado y ser competente. Asimismo se deberán llevar registros de capacitación, entrenamiento y reentrenamiento.

#### 10.2.12 LIMPIEZA Y CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN

- Todas las instalaciones, servicios, equipo y operaciones deberán ser evaluadas en cuanto al riesgo de contaminación cruzada.



Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Todas las instalaciones deberán estar diseñadas de manera que se minimice el riesgo de contaminación cruzada. Deberá asegurarse en especial la limpieza de los componentes de empaque primarios.
- Todos los materiales o artículos que entren a las áreas de fabricación deberán estar limpios.
- Deberá definirse en un procedimiento las técnicas de manejo y utilización de equipo de protección para prevenir la contaminación de materiales y productos.
- Deberá haber una clara identificación entre las áreas que requieren diferente uniforme de vestido.
- Todo el personal que trabaje en el ambiente de fabricación incluyendo contratistas externos y personal temporal, deberá recibir la capacitación apropiada en cuanto a Buenas Prácticas de Fabricación e Higiene y el trabajo que desarrolle en específico.
- Deberán existir procedimientos de limpieza formales y su eficacia debe ser documentada. Además todos los operadores deberán ser entrenados de acuerdo a los mismos, registrándose dicha capacitación. Asimismo, los métodos de limpieza deberán garantizar la consistencia de la operación entre diferentes operadores que lleven a cabo el procedimiento de limpieza. Los registros de limpieza deberán mantenerse en las bitácoras de equipo / área.
- El estatus de limpieza de las áreas de producción deberá indicarse en la bitácora y la identificación visual de áreas y equipo.
- Cuando las áreas de producción sean utilizadas para actividades fuera de rutina, (ej. trabajos de ingeniería) dicho estatus deberá ser indicado en la bitácora del equipo / área y deberá reflejarse en la identificación visual del estatus del área.
- Todo el equipo de limpieza y dispositivos de cambio deberán ser almacenados en forma segura de manera que el estatus de limpieza no se vea comprometido.
- Los agentes de limpieza no deberán ser utilizados en las superficies de contacto con el producto a menos que se haya demostrado que es estrictamente necesario. Dichos agentes deberán estar libres de microorganismos.
- Deberán existir procedimientos que describan la preparación, manejo, almacenamiento y uso de los agentes de limpieza y desinfectantes. Dichos procedimientos deberán incluir las precauciones de seguridad para su uso. Asimismo, deberá demostrarse la efectividad de dichos agentes antes de su utilización.
- Deberá llevarse un registro de todos los desinfectantes y agentes utilizados.
- La remoción de los agentes de limpieza o desinfectantes utilizados en partes que tengan contacto con el producto deberá ser validada.
- Los contenedores de agentes de limpieza y desinfectantes no deberán ser rellenados antes de que se halla terminado su contenido inicial y ser lavados y secados en forma adecuada. Asimismo las soluciones diluidas o no diluidas de dichos agentes deberán ser etiquetadas incluyendo fecha de expiración.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Los desinfectantes deberán ser rotados en caso de ser estipulado como necesario por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad. Asimismo deberá especificarse el tiempo de contacto con los mismos.
- La calidad del agua utilizada para diluir desinfectantes para equipos que tienen contacto con el producto deberá cumplir los requerimientos para agua como ingrediente.
- El equipo de limpieza deberá seleccionarse de acuerdo a la operación llevada a cabo y debe controlarse en cuanto a su efectividad y riesgo de contaminación.
- Deben existir procedimientos de control de cambios para asegurar la efectividad del estatus de validación de los procedimientos de limpieza continua, asimismo, cualquier cambio al equipo, procedimientos o agentes de limpieza / desinfectantes, deberá ser sometido al proceso de control de cambios.
- En el caso de las áreas estériles, el personal involucrado en las mismas deberá ser entrenado en cuanto a los aspectos teóricos de asepsia y dicho entrenamiento deberá ser documentado.
- En cuanto a la transferencia o transporte de materiales en áreas en las que se localizan y operan las estaciones o maquinaria de llenado aséptico, se deberán tomar las medidas preventivas necesarias para evitar la contaminación, tales como planear las operaciones evitando la frecuencia en la transferencia de personal y materiales, recurriendo a la esterilización o a la sanitización, cumpliendo con especificaciones en cuanto a gases de contacto con el producto, preparación correcta y controlada de desinfectantes, control y diseño de las esclusas de cambio.

#### 10.2.13 MANTENIMIENTO Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO.

(Procedimientos de Mantenimiento de cada área).

- Deberá evaluarse el mantenimiento de todas las instalaciones antes de ser utilizadas, dicho mantenimiento deberá estar documentado.
- El mantenimiento deberá seguir un programa aprobado de acuerdo con los requerimientos estipulados y dicho programa deberá ser reevaluado en forma periódica. Asimismo también deberá ser reevaluado cuando existan cambios significativos a las instalaciones, patrones de trabajo, desempeño y los cambios indicados durante la revalidación.
- La Gerencia de Ingeniería junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, deberán asegurar que todos los cambios al programa de mantenimiento y piezas de repuesto críticas en cuanto a calidad, deberán ser cubiertas por un procedimiento de control de cambios.
- Toda área que seleccione contratistas para el mantenimiento, deberá asegurar que estos son competentes, calificados y son capacitados regularmente.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, así como las jefaturas de Mantenimiento preventivo, deberán generar y resguardar una lista de lubricantes que entren o podrían entrar en contacto directo con el producto durante el uso de rutina. Los cambios a dicha lista deberán ser cubiertos por un procedimiento de control de cambios.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Los lubricantes que pudieran entrar en contacto directo con el producto deberán ser de grado alimenticio o farmacéutico. Además la Gerencia de Compras deberá comprar este tipo de lubricantes de acuerdo con las especificaciones aprobadas proporcionadas ya sea por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad o Producción.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, así como las Jefaturas de Mantenimiento preventivo, deberán generar procedimientos para asegurar que únicamente se utilizan lubricantes aprobados en las rutinas de instalación, calificación y mantenimiento del equipo de producción.
- Por ultimo cabe decir que los sellos o empaques que tienen contacto directo con el producto no deberán ser reactivos, deberán ser comprados de acuerdo a especificaciones aprobadas y controlados en su recepción. Así mismo también la Gerencia de Ingeniería deberá llevar una lista de sellos o selladuras que pudieran entrar en contacto directo con el producto durante su uso de rutina. También los cambios a esta lista deberán estar sujetos a procedimiento de control de cambios.

#### 10.2.14 CALIBRACIÓN

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, la Gerencia de Servicios Técnicos y la Gerencia de Producción, junto con la Gerencia de Validación deberán asegurar que todos los instrumentos y el equipo de análisis sea calibrado. Dicha evaluación deberá diferenciar entre la instrumentación y el equipo de análisis que necesita calibración de rutina y el que no. Todo debe ser documentado. Basándonos en dicha evaluación, todo el equipo que necesite de calibración de rutina deberá estar identificado en forma permanente y visual.
- La Gerencia de Validación deberá asegurar que los procedimientos de calibración especificarán: métodos utilizados, estándares utilizados, límites aceptables de exactitud y precisión, registros, frecuencias de calibración y la base de las mismas y acciones a tomar si se encuentra que el equipo falla.
- La Gerencia de Validación deberá asegurar que todos los cambios deben ser manejados de acuerdo a un procedimiento de control de cambios.
- Todas las áreas que necesiten de calibrar sus equipos deberán asegurar que dicha calibración sea llevada a cabo por el personal capacitado y contratistas aprobados.
- Todas las Gerencias que lleven a cabo calibraciones, deberán asegurar que los registros incluyan el nombre de la persona que calibró, fecha en que lo hizo, las mediciones reales encontradas antes y después del ajuste y la fecha de próxima calibración.
- La calibración deberá ser llevada a cabo utilizando los estándares o instrumentos de referencia de:
  1. Estándares nacionales mexicanos
  2. Estándar internacional reconocido
  3. Un estándar o constante física especificado que sea trazable
- Los registros de calibración deberán ser retenidos por el periodo estipulado.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Deberán existir sistemas que aseguren que el equipo es dado de baja de la operación inmediatamente que se vence su fecha de calibración o se encuentra que ha fallado en cuanto a sus requerimientos de calibración. Así mismo deberá verificarse la implicación que pudo haber tenido dicho evento en la fabricación o almacenamiento previo y deberá documentarse.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá aprobar todos los reportes de investigación referentes a resultados fuera de las condiciones de tolerancia.

#### 10.2.15 CONTROL, MONITOREO Y REVISIÓN AMBIENTAL

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad y las Gerencias de Producción deberán asegurar el establecimiento de programas de monitoreo continuo.
- El diseño del programa de monitoreo deberá considerar las regulaciones locales, el tipo de materiales y productos manejados y las operaciones conducidas, monitoreo de partículas viables y no viables, monitoreo del aire, superficies y personal y los requerimientos de temperatura y/o humedad.
- Los procedimientos de monitoreo deberán incluir las responsabilidades para el muestreo, análisis, documentación y evaluación de la información, identificación de tipos de monitoreo, métodos y lugares, frecuencia de monitoreo, límites de acción y alerta adecuados al producto que se fabrica y registro de todos los resultados de análisis.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, deberá cuando un resultado excede los límites de acción, informar a todo el personal clave y deberán tomarse las acciones correctivas y/o preventivas.
- Los resultados del monitoreo ambiental deberán ser registrados de manera que las tendencias sean evidentes. Las tendencias que no se asocien a un cambio conocido, deberán ser revisadas aunque los resultados se encuentren dentro del límite de acción.
- Deberán conducirse revisiones regulares por parte de la Dirección de Operaciones. Las tendencias deberán ser evaluadas por lo menos cada tres meses y los límites de acción deberán ser reevaluados por lo menos anualmente.

##### 10.2.15.1 Monitoreo Microbiológico de la Fabricación no Estéril.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que el monitoreo microbiológico de las instalaciones de fabricación no estériles sea llevado de acuerdo con la naturaleza de la instalación y el tipo de productos fabricados. La Gerencia de Validación deberá asegurarse de que los límites y estándares incluidos en el protocolo de validación sean estrictos.
- El monitoreo deberá cubrir todas las áreas de producción de acuerdo con las frecuencias definidas. La Gerencia de Aseguramiento de Calidad y Producción deberán asegurar que los ambientes de fabricación críticos sean monitoreados en la operación.

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 10.2.15.2 Monitoreo microbiológico de la fabricación estéril.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, deberá llevar a cabo el monitoreo de instalaciones de fabricación estériles. La Gerencia de Validación deberá asegurar que los límites y estándares incluidos en protocolos de validación sean sumamente estrictos y cumplan con especificaciones.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, deberá asegurar que los ambientes de fabricación críticos sean monitoreados en la operación y deberán incluir muestras de aire tomadas cerca de donde se lleva a cabo la operación. Este requerimiento podrá ser flexible cuando las partículas o gotas sean generadas por el proceso mismo. En estos casos deberá mostrarse la existencia de condiciones aceptables bajo condiciones de fabricación simuladas.
- El monitoreo deberá cubrir cada día de operación o turno.
- Finalmente, los resultados de los programas de monitoreo deberán ser revisados por conducto de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, como parte del procedimiento de liberación del lote.

#### 10.2.16 MONITOREO DE SERVICIOS

- Los servicios ya sea directa o indirectamente, no deberán afectar en forma adversa a los materiales y productos durante su fabricación y almacenamiento y el funcionamiento del equipo.
- La Gerencia de Ingeniería junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá verificar el cumplimiento con las especificaciones establecidas para vapor, aguas y gases filtrados a intervalos apropiados de acuerdo al riesgo.
- Los procedimientos de monitoreo deberán incluir:
  1. Responsabilidades para el muestreo, análisis, documentación y evaluación de información.
  2. Identificación de puntos de muestreo, métodos de monitoreo y frecuencia del mismo.
  3. Resaltando los puntos de muestreo para el uso de rutina.
  4. Tiempo máximo de almacenamiento de muestras antes del análisis y condiciones de almacenamiento.
  5. Registro de todos los resultados de análisis
  6. Límites de acción apropiados de acuerdo al servicio y el producto que está siendo fabricado.
  7. Investigaciones en cuanto a los resultados atípicos o fuera de límites y seguimiento de las acciones.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- La gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que se lleve a cabo una identificación periódica del nivel de especies microbiológicas para los servicios que tienen contacto con el producto.
- Todas las muestras de agua para inyectables deberán ser analizadas en cuanto al nivel de especies microbiológicas.
- Cuando un resultado exceda los límites de acción o especificaciones, se deberán tomar las acciones correctivas y preventivas adecuadas, investigándose la causa raíz del problema y documentándose. Dicha investigación deberá finalizarse en un periodo de tiempo razonable y si se identificara un impacto potencial en la calidad del producto, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá estar involucrada.
- Los resultados de los programas de monitoreo de servicios deberán de estar registrados de manera que las tendencias sean evidentes y si estas no están asociadas con un cambio conocido, deberán ser revisadas aunque estén dentro de los límites de acción.
- Deberán conducirse revisiones periódicas de los resultados por parte de la Dirección de Operaciones y las tendencias deberán ser evaluadas al menos cada tres meses y los límites de acción reevaluados por lo menos anualmente.

#### 10.2.17 EXCEPCIONES EN EL MANEJO

- Cualquier desviación a los procedimientos normalizados de operación deberá ser manejada y documentada de acuerdo al procedimiento establecido.
- Los materiales y productos recibidos, fabricados o almacenados durante periodos en que los procedimientos normalizados de operación o estándares han sufrido desviación, deberán ser identificados, revisados y su disposición será de acuerdo a lo estipulado por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad. Los materiales o productos que no cumplan con especificaciones como resultado de una desviación deberán ser segregados.
- Las investigaciones deberán identificar las causas raíz y hacer recomendaciones para prevenir la recurrencia, la efectividad de dichas acciones deberá ser confirmada.
- Todas las desviaciones deberán ser revisadas regularmente para identificar las oportunidades de mejora.

#### 10.2.18 CONTROL DE PLAGAS

- La Gerencia de Proyectos deberá asegurar que las instalaciones sean diseñadas, equipadas y operadas para minimizar el riesgo de todo tipo de infestación por plagas.
- La Gerencia de Ingeniería deberá asegurar la inspección en forma regular de las instalaciones para verificar el ingreso de plagas como parte de un programa de control de plagas escrito, llevando los registros correspondientes de dichas inspecciones.
- En caso de encontrarse evidencia del ingreso de plagas en la planta o un riesgo potencial de la misma, la Gerencia de Ingeniería deberá implementar las medidas necesarias para evitar que se vuelva a presentar.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- En caso de utilizarse agentes químicos dentro de las instalaciones, la Gerencia de Ingeniería deberá tomar las medidas adecuadas para proteger a la gente, productos, materiales y las superficies de contacto, de la contaminación.
- Finalmente, la gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá aprobar todos los procedimientos en los que se especifiquen los materiales que pudieran causar alguna posibilidad de contaminación de insumos, y productos.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 11. CONTROL DE MATERIALES Y PRODUCTO TERMINADO

### 11.1 OBJETIVO:

- Garantizar la planeación, diseño, control, medición y evaluación de todos los factores involucrados en la fabricación de los productos, considerando todas las etapas de la cadena de manufactura y abastecimiento desde los proveedores y la recepción de materiales, fabricación (incluyendo contratistas y/o maquiladores), hasta la distribución y entrega del mismo al cliente asegurando la calidad.

### 11.2 CONTENIDO

#### 11.2.1 ESTÁNDARES DE PRODUCTO CORPORATIVOS (cuando aplique)

- El Estándar de Producto Corporativo (CPS), se define como el conjunto de estándares técnicos y controles apoyados en estudios científicos que aseguran la calidad del producto y protegen la reputación de la empresa. Todos los controles y estándares aplicados deben satisfacer los requerimientos del CPS en la empresa que aplique.
- Los requerimientos de los Estándares de producto Corporativos para prácticas o procedimientos analíticos en el laboratorio se encuentran definidos en el Compendio de Procedimientos Analíticos (CAP) en la empresa que aplique.
- Todo producto vendido es fabricado y abastecido de acuerdo con: procedimientos aprobados, la Fórmula Maestra aprobada, instrucciones de fabricación (hoja de ruta), incluyendo controles críticos, métodos analíticos y especificaciones. Estos productos cumplen con los Estándares de Producto Corporativos y sus respectivos Compendios así como con los estándares regulatorios mexicanos, tales como la NOM -059.
- En caso de que la regulación mexicana especifique el cumplimiento con los diferentes controles o estándares, los estándares aplicados deberán satisfacer ambos requerimientos.
- En caso de detectarse algún error en los Estándares Corporativos o sugerir mejoras se deberá enviar la información que avala la sugerencia a la persona que haya creado el CPS.
- La Gerencia de Logística y Exportaciones junto con Aseguramiento de Calidad deberá asegurarse de cumplimiento de los contratistas y/o maquiladores con los estándares corporativos de producto y procedimientos legales.
- El uso de métodos de análisis alternativos a los definidos en los Estándares de Producto Corporativos esta permitido siempre y cuando se cumpla con los criterios de validación, aprobación y equivalencia en cuanto a especificidad, exactitud y precisión al método definido en los CPS's.
- El cumplimiento con los requerimientos de los Estándares de Producto Corporativos será evaluado como parte de las auditorias de rutina conducidas por Calidad Corporativo y como parte de las auditorias de calidad locales.



Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 11.2.2 ESPECIFICACIONES

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Producción serán responsables de que las especificaciones de materiales y productos y métodos de análisis cumplan con lo estipulado en los CPS's, requerimientos de validación, operacionales y requerimientos regulatorios de todos los mercados a abastecer. Dichas especificaciones serán revisadas y aprobadas por personal calificado, tomando en cuenta siempre los más estrictos criterios.
- La documentación sobre especificaciones, se encuentra en los certificados analíticos.

### 11.2.2.1 Especificaciones de materiales

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar el cumplimiento con las especificaciones de materiales documentadas en el Compendio de Especificaciones de materiales, Compendio de Material de Empaque, sometimientos de registro y requerimientos del cliente en donde aplique.

### 11.2.2.2 Especificaciones de producto.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar el cumplimiento con las especificaciones de producto documentadas en los Estándares de Producto Corporativos, sometimientos regulatorios y requerimientos del cliente. Dichas especificaciones deberán ser revisadas y aprobadas por personal calificado.

### 11.2.2.3 Especificaciones microbiológicas.

- Los Estándares microbiológicos y la frecuencia de análisis deberán ser evaluados para cada material, principio activo o producto terminado no estéril. Para esto deberá realizarse una evaluación para cada material considerando los requerimientos de los compendios y todos los factores característicos que puedan influir durante la fabricación, almacenamiento y transporte del producto. (Dossier de registro de producto, Farmacopeas, Reportes Corporativos (si aplica), etc.

### 11.2.2.4 Métodos de análisis.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que todo análisis es realizado de acuerdo con métodos de análisis y especificaciones escritas y aprobadas en los certificados analíticos.
- Los métodos Farmacopéicos o legalmente reconocidos pueden ser aplicados, sin embargo deberá verificarse que tan adecuado es para el producto bajo las condiciones actuales de uso.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá demostrar la exactitud y precisión de las determinaciones llevadas a cabo en los laboratorios de Aseguramiento de Calidad.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que todo método de análisis se encuentre validado incluyendo todos los métodos de análisis microbiológicos.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que todos los métodos de estabilidad deberán ser verificados y aprobados como indicadores de estabilidad.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que se elabore un protocolo de criterios de aceptación predefinidos para transferencia de tecnología de un método de análisis a otro laboratorio.

#### 11.2.2.5 Control de cambios.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que todo cambio a especificaciones y métodos analíticos sea sujeto a un estricto control de cambios. Asimismo deberá considerar la necesidad de una revalidación cuando se lleve a cabo un cambio en formulación o método de análisis.
- Se podrán utilizar métodos de análisis alternativos para liberar producto siempre y cuando el método alternativo se encuentre totalmente validado con base en los estándares vigentes, haya sido aprobado por el Gerente de Aseguramiento de Calidad del mercado a abastecer, es por lo menos equivalente en especificidad, exactitud y precisión al método definido en el CPS, compendio o farmacopea y no interfiere con los requerimientos regulatorios de los mercados para los cuales es abastecido el producto.

#### 11.2.3 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Compras son responsables de que única y exclusivamente se hagan solicitudes a los proveedores aprobados que han sido consistentes en el abastecimiento de materiales, productos y servicios y que cumplan con los requerimientos básicos estipulados en las políticas establecidas.
- La gerencia de Aseguramiento de Calidad se deberá ocupar de la evaluación y aprobación de proveedores externos de materias primas, materiales de empaque primario, así como equipos o dispositivos, filtros críticos, materiales que tienen contacto directo con equipos o sistemas de servicio críticos y servicios que tienen contacto directo con equipos o sistemas de servicio críticos y servicios que tienen un impacto directo en la calidad del producto, estableciéndose un proceso de auditoria, análisis y aprobación verificándose cumplimiento con los requerimientos regulatorios y del cliente. Además, la Gerencia de Compras se deberá encargar de la aceptación final de los mismos una vez que hayan sido aprobados por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad. Asimismo, toda aprobación deberá ser evaluada regularmente.
- La Gerencia de Compras junto con Aseguramiento de Calidad se encargará de la certificación de proveedores.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad se deberá asegurar de que el proveedor maneje un sistema efectivo de control de cambios con respecto a los materiales, productos o servicios prestados, además de realizar una inspección periódica. De manera que si el proveedor cambia el lugar de fabricación, equipo, proceso o algún material por otro similar, esto será notificado previo a la implementación del cambio.

#### 11.2.4 APROBACIÓN DE CERTIFICADOS DE ANÁLISIS DE PROVEEDORES.

- La Gerencias de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Compras por conducto de certificación de proveedores, asegurará que existe un sistema de manejo de aprobación de certificados de análisis tanto de proveedores externos como de otras plantas de la organización (si aplica), previo acuerdo establecido con la Secretaria de Salud.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá autorizar y documentar la aprobación de certificados de análisis de proveedores considerando que se cumpla con los siguientes criterios:
  1. La evaluación de las áreas de fabricación y análisis de materiales del proveedor resulta positiva y se determina que este tiene las instalaciones, organización y equipo convenientes para realizar las pruebas de acuerdo a las especificaciones y métodos establecidos, además de tener los sistemas adecuados para el manejo de cambios a especificaciones y métodos de análisis.
  2. La aceptación de los resultados del proveedor cumplirá con todos los requerimientos regulatorios de los productos y mercados para los cuales se utilizará el material.
  3. El proveedor contará con un histórico de calidad satisfactorio.
  4. Habrá compatibilidad entre los datos de los análisis obtenidos y los del proveedor.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá someter a revisiones periódicas y a revisiones especiales la aprobación de resultados de certificados de análisis de proveedores externos. La frecuencia de las revisiones se determinará con respecto a las consideraciones críticas del material en cuestión y su complejidad.

#### 11.2.5 REVISIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE PROVEEDORES

- Todo material abastecido deberá cumplir con las especificaciones de calidad definidas en el acuerdo de calidad que se lleve a cabo con el proveedor.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá llevar a cabo un monitoreo de calidad regulatorio continuo al proveedor, con el objeto de identificar cualquier variación en especificaciones (como medida de control en el proceso) y en caso de encontrarlas, se encargará de notificar al proveedor, exigiendo su corrección y una investigación minuciosa.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad se encargará de revisar periódicamente y documentar el estatus de aprobado de materiales y productos del proveedor, tomando en cuenta la magnitud de su impacto en la calidad del producto y los riesgos económicos. La

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

frecuencia de la revisión se encontrará basada en el cumplimiento y la identificación de problemas de calidad encontrados. En caso de que el proveedor no cumpla con los estándares de calidad establecidos y que implique un riesgo significativo en la calidad del producto, el acuerdo con el proveedor deberá ser revocado a menos que el mismo establezca un plan de acciones correctivas.

#### 11.2.6 LICENCIAS Y CONTRATISTAS

- Todas las operaciones realizadas por contratistas deberán ser evaluadas en forma detallada y documentada por personal de amplia experiencia.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, se asegurará que antes que cualquier maquilador sea seleccionado para la fabricación de un producto, tanto sus instalaciones como su operación serán sometidas a una auditoría para asegurar su cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación, políticas de calidad de la compañía, estándares técnicos y estándares regulatorios.  
Dicha auditoría también deberá evaluar que el contratista cuente con los equipos y sistemas adecuados, personal suficiente y calificado y con la autorización legal y regulatoria para llevar a cabo el trabajo requerido.
- Deberá existir un acuerdo técnico como parte del contrato celebrado entre la empresa y el maquilador.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad como la Gerencia de Compras deberán asegurarse de que el acuerdo que se lleve a cabo entre el responsable de auditar por parte de la empresa y la administración de calidad del contratista, se mantenga en contacto con el mismo en cuanto cualquier problema regulatorio o de calidad que pudiera surgir y realizar visitas planeadas y auditorías periódicas de monitoreo y seguimiento. Así como también de compartir información y planes de negocio considerando al contratista y/o maquilador y/o licenciado.
- La Gerencia de Planeación será responsable de informar a la Gerencia de Aseguramiento de Calidad cuando un maquilador ya no preste su servicio.

#### 11.2.7 CREACIÓN Y APROBACIÓN DE ARTES

##### 11.2.7.1 Creación de Artes.

- La Jefatura de Diseño de Envase y Empaque junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurarán la verificación de textos y detalles gráficos de las artes de los materiales de empaque impresos y su cumplimiento con la NOM-072 y políticas de calidad de la compañía, además asegurará la creación de procedimientos que definen responsabilidades durante la creación y aprobación de artes.
- La Jefatura de Diseño de Envase y Empaque junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberán asegurar la emisión de especificaciones de artes para definir claramente los requerimientos de las mismas.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- La Gerencia de Mercadotecnia asegurará junto con la Jefatura de Diseño de Empaque y Envases, que las etiquetas de los empaques primarios y los dibujos para productos terminados serán diseñados de manera tal que exista una clara diferenciación entre productos y concentraciones de los mismos, cumpliendo siempre con las regulaciones sanitarias.
- La Jefatura de Diseño de Envase y Empaque junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberán asegurar que todo el software (incluyendo tipos) utilizado para la preparación de artes se encuentra autorizado.
- La Jefatura de Diseño de envase y Empaque asegurarán que todos los textos originales se encuentren bajo su resguardo.
- La Jefatura de Diseño de Envase y Empaque asegurarán la presencia de sellos o aditamentos antifalsificantes (Ej. Hologramas) y tamper.

#### 11.2.7.2 Verificación y Aprobación

- La Jefatura de Diseño de Envase y Empaque junto con la gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurarán que todo producto abastecido cuente con artes aprobadas.
- La Jefatura de Diseño de Envase y Empaque junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurarán que existe un sistema documentado de control de cambios con respecto a la creación y aprobación de artes (aunque estos cambios sean triviales).
- En el caso de producto de exportación cualquier cambio que se requiera en las artes y textos deberá contar con la aprobación de la compañía del país abastecido, a través de Gerencia de Logística y Exportaciones; de igual manera, para productos de importación cualquier cambio que se requiera realizar cuenta con la aprobación de la gerencia de Aseguramiento de Calidad por conducto de la Jefatura de Material de Empaque.
- La Jefatura de Diseño de Envase y Empaque junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurarán que todo el personal involucrado en el control de artes se encuentre capacitado (incluyendo capacitación en técnicas de lectura).
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar la existencia de áreas tranquilas y sin ruido para llevar a cabo verificaciones de material impreso, el cual deberá estar alejado del flujo de personal y otras prioridades de trabajo, en caso de realizarse jornadas largas de verificación a este respecto, deberán existir breves periodos de descanso a fin de mantener la concentración y evitar la fatiga.

#### 11.2.7.3 Control

- La Jefatura de Diseño de Envase y Empaque junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberán asegurar que todas las artes, sistemas electrónicos de artes y componentes de empaque impreso sean manejados y almacenados de manera segura evitando la corrupción o el uso no autorizado.
- Asimismo se deberá llevar un control de resguardo de registros en cuanto a la aprobación, control de cambios y destrucciones.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 11.2.8 ASIGNACIÓN Y NUMERACIÓN DE LOTES

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad aprobará un procedimiento que defina la asignación y numeración de lotes. Un número de lote deberá identificar específicamente un único lote de producto, tal que su historial de fabricación y distribución pueda ser rastreado.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Logística y exportaciones deberán estar al tanto de los requerimientos regulatorios en lo que a numeración y asignación de lotes respecta para cada uno de los mercados abastecidos.

#### 11.2.9 REANÁLISIS Y FECHA DE CADUCIDAD O EXPIRACIÓN Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Producción deberán asegurar, que toda la materia prima. semiterminados, gránulos, materiales y dispositivos de empaque y producto terminado cuenten con fecha de fabricación asignada, periodo de caducidad (Shelf life), periodo de almacenamiento, una fecha límite para procesar (process before date) y periodo de reanálisis (cuando aplique) en un sistema de envases primarios sellados, bajo condiciones de almacenamiento especificadas basadas en datos de validación o estabilidad.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Producción, la Gerencia de Logística y Exportaciones y la Gerencia del Almacén de PT, asegurarán el cumplimiento con las condiciones de almacenamiento (en grados centígrados, a menos que por disposiciones regulatorias se indique otra cosa) estipuladas para cada producto, haciendo hincapié en cuanto a las condiciones de almacenamiento especiales. (Ej. Proteger de la luz).

#### 11.2.10 CONTROL DE COMPRAS

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, junto con la Gerencia de Compras llevarán un control de compras de insumos considerando los criterios de aprobación establecidos, dicho control se llevará de la siguiente manera:
  1. Se deberá contar con una lista actualizada de proveedores aprobados, asimismo se deberá llevar un control de adiciones, exclusiones y correcciones aprobado por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad tanto para la empresa, como en el caso de cambios en los listados de contratistas y/o maquiladores que fabrican productos.
  2. Se contará con un sistema de control que asegure que los materiales con un impacto potencial en la calidad del producto vendido o suministrado a pacientes es comprado de acuerdo con las especificaciones aprobadas, únicamente a proveedores aprobados capaces de abastecer materiales de acuerdo con los estándares en forma consistente.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

3. La Gerencia de Compras junto con la Gerencia de Logística y Exportaciones y la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá tener un sistema para el control de autorizaciones de compras a proveedores que se encuentren en proceso de aprobación aún no completado y para asegurar que los productos que serán fabricados con estos materiales sean liberados únicamente cuando el proceso de aprobación del proveedor haya sido completado. (Incluyendo contratistas).

#### 11.2.11 RECEPCIÓN

- La Gerencia de Almacén de Insumos junto con la Gerencia de Proyectos asegurarán que las áreas donde se efectúa la recepción de materiales se encuentren limpias y cuentan con acabados sanitarios de manera que se prevenga la contaminación de materiales y principios activos. Se deberá inspeccionar dichas áreas verificando su limpieza y efectividad en su manejo.
- La Gerencia de Almacén de insumos y la Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurarán que existen procedimientos que describen el control de recepción de materiales y principios activos.
- La Gerencia del Almacén de Insumos garantizará que para todo el material que ingrese a la empresa se verifique proveedor, nombre del material, cantidad solicitada y lote contra la orden de compra y la orden de embarque asegurando de esta manera que es una orden emitida para la empresa. En caso de no haber sido solicitada por la empresa, no será aceptada bajo ninguna circunstancia.
- En caso de recibir material de un proveedor no aprobado, la Gerencia del almacén de insumos deberá poner el material en cuarentena y se avisará a la Gerencia de Aseguramiento de Calidad.
- La Gerencia de Almacén de Insumos deberá asegurar que los materiales de empaque impresos sean recibidos en un área segura.
- La Gerencia del Almacén de insumos y la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberán asegurar controles adicionales en el caso de entregas de producto a granel en pipa para evitar la contaminación cruzada, tales como la verificación visual de limpieza de bombas y mangueras de salida, procedimientos para prevenir descarga de materiales de manera equivocada y verificación a fondo en caso de que la pipa o sistema no sea exclusiva para el material pedido.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, junto con la Gerencia de Almacén de insumos, se asegurarán de verificar el estado de los contenedores en los que se encuentre el material del proveedor antes de que sea aceptado su ingreso, estos deberán ser etiquetados y de ser necesario sometidos a un proceso de limpieza antes del muestreo y/o almacenamiento. En caso de encontrarse dañado alguno de estos no será aceptado y será sometido a investigación.
- También la Gerencia de Planeación deberá llevar un registro de consumo interno contra entregas de material de proveedores.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 11.2.12 ETIQUETADO DE MATERIALES Y PRODUCTO TERMINADO

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia del Almacén de Insumos, La Gerencia del Almacén de Producto Terminado y la Gerencia de Producción, se asegurarán de definir, establecer y hacer cumplir el procedimiento correspondiente al etiquetado de materiales y producto terminado.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Almacén de Insumos, la Gerencia del Almacén de Producto Terminado y la Gerencia de Producción, asegurarán que todos los materiales, gráneles, semiterminados y productos se encuentren bien identificados y que esta información sea fácil y claramente identificada por el operador.
- La información sobre la identificación de materiales y productos se llevará al mismo tiempo de manera electrónica mediante un sistema el cual será previamente validado y ofrezca una gran seguridad.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Almacén de Insumos, la Gerencia del Almacén de Producto Terminado y la Gerencia de Producción, asegurarán que las etiquetas sean colocadas en lugares visibles donde se mantengan firmes, verificándose únicamente el estatus actualizado de cada material o producto mientras que los estatus anteriores serán removidos completamente evitando así confusiones.
- La Gerencia del Almacén de Insumos y la Gerencia de Producción, se asegurarán de etiquetar todos los contenedores de materia prima, semiterminados, gráneles y componentes de empaque impresos. Sin embargo, cuando se reciba un material en gran número de contenedores, (Ej. sacos de azúcar) la etiqueta puede ser aplicada en un contenedor por tarima teniendo especial cuidado en que el contenedor de la tarima designado para ser etiquetado sea el último que se tome de la misma.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia del Almacén de Insumos y la Gerencia de Producción, deberán asegurar que las etiquetas nunca sean colocadas en las tapas de los contenedores, que las muestras de materiales de empaque impreso, no deben ser utilizadas como única manera de identificar contenedores y que cada que un contenedor es vaciado, las etiquetas de identificación son inutilizadas.
- Todas las operaciones de etiquetado serán documentadas en el paquete técnico.
- En caso de tener la necesidad (por razones excepcionales, ya que no debe ser un procedimiento de rutina) de almacenar producto lleno sin identificación o contenedores sin etiqueta, se deberá tener un sistema de control documentado que asegure la integridad y seguridad del producto durante su almacenamiento, manejo y transporte.

#### 11.2.13 ANÁLISIS Y MUESTREO

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que todo producto fabricado, así como toda materia prima y todo material de empaque sea muestreado y analizado.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad garantizará que todos los análisis se lleven a cabo conforme a Buenas Prácticas de Laboratorio.



Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que todo análisis se lleve a cabo de acuerdo con métodos de análisis y especificaciones aprobados y documentados. Si los estándares de la empresa difirieran de los estándares locales registrados para los mercados abastecidos, se deberá demostrar el cumplimiento de ambos estándares.

#### 11.2.13.1 Identificación

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que la identificación del producto abastecido sea confirmada a través del sistema de calidad establecido y el análisis del producto.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que la identificación del la materia prima sea confirmada mediante análisis físicos y químicos antes de que cualquier producto fabricado a partir de ellos salga de la empresa.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad será responsable de que todo el personal involucrado en el muestreo se encuentre autorizado para realizar esta actividad y sea debidamente capacitado, según los procedimientos aprobados.

#### 11.2.13.2 Análisis.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad garantizará que se utilicen métodos de análisis aprobados para la realización de las diferentes pruebas a cada material utilizado.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad garantizará el cumplimiento del análisis de los materiales y productos con los requerimientos regulatorios, del cliente y con los requerimientos adicionales de la empresa.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, se asegurará que materiales y productos surtidos por otras plantas vengan debidamente identificados e intactos y si ya se les ha realizado un análisis completo por conducto de la planta de procedencia, de acuerdo a los estándares no será necesario realizar todo el análisis y tan solo se realizará la prueba de identidad previo consentimiento de la Secretaria de Salud.

#### 11.2.13.3 Muestreo.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad garantizará que la empresa tiene un sistema documentado para el muestreo de materiales, gráneles, semiterminados y producto terminado.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad se asegurará del cumplimiento de los procedimientos aprobados durante el muestreo de materiales. Asimismo, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad y la Gerencia de Proyectos, deberá asegurar el establecimiento, mantenimiento y control de las instalaciones para el muestreo de manera que se prevenga la contaminación cruzada, además la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá verificar que tanto contenedores como los sellos se encuentren diseñados de manera que proporcionen la protección adecuada para prevenir contaminación.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá revisar y aprobar cualquier cambio al plan o procedimiento de muestreo.

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 11.2.13.4 Uso y empaque antes de la finalización del análisis

- Si la autoridad regulatoria local lo permite, se pueden fabricar y acondicionar productos a partir de materiales cuyo muestreo se encuentre en proceso y cuyo análisis no haya sido completado, sin embargo el producto terminado no podrá ser distribuido a sus diferentes mercados si el análisis de las materias primas y gráneles no ha sido completado y aprobado. En caso de realizarse este procedimiento, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá justificarlo mediante una evaluación del riesgo de fallas y la consecuente pérdida de materiales y tiempo.
- Si la autoridad regulatoria local lo permite, en casos excepcionales se podrá embarcar el producto antes de que su análisis haya sido finalizado, sin embargo esto deberá realizarse previo acuerdo entre proveedor y receptor, sin embargo, el producto no será distribuido fuera del control de la empresa hasta no tener el análisis completo y aprobado.
- Con respecto a productos estériles, el muestreo deberá realizarse en forma aséptica utilizando contenedores y equipo esterilizado y despirogenado, las muestras para pirógenos y endotoxinas bacterianas deberán ser tomadas al inicio, durante y al final del proceso de llenado y también en caso de ocurrir alguna interrupción importante.

#### 11.2.14 MUESTRAS DE RETENCIÓN

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad se encargará de tomar muestras de retención representativas de: materias primas, gráneles (cuando son transportados de una planta a otra) y producto terminado (excluyendo solventes, gases, agua y material tóxico). La cantidad de muestra tomada se encontrará especificada en el procedimiento.
- Asimismo, todas las muestras de retención deberán ser almacenadas de acuerdo al etiquetado correspondiente y de acuerdo a las condiciones ambientales especificadas para cada material.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá monitorear las condiciones de la farmacoteca garantizando así que las condiciones de almacenamiento prevalecen. Asimismo todas las muestras de retención deberán ser inspeccionadas en forma visual una vez al año para detectar rastros de deterioro y los resultados de estas inspecciones deberán ser incluidos en la revisión periódica del producto.

##### 11.2.14.1 Tiempos de Retención.

- En el caso de materia prima, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad garantizará que el tamaño de muestra para los mismos, no es menor al doble de la cantidad requerida para realizar un análisis completo de acuerdo a especificaciones. No será necesario guardar muestras para pruebas de esterilidad y límites microbianos.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que las muestras de retención para materia prima deberán ser guardadas por un mínimo de dos años después de la fecha de caducidad máxima permitida para un producto terminado en México (5 años), en el cual es utilizado el insumo directo, por tanto su tiempo de retención será de 7 años.

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- En el caso de principios activos, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad garantizará que el tamaño de muestra para los mismos, no sea menor al doble de la cantidad requerida para realizar un análisis completo de acuerdo a especificaciones. No será necesario guardar muestras para pruebas de esterilidad, pirógenos y límites microbianos.
- Sin embargo, las muestras de retención de principios activos deberán ser guardadas por un mínimo de un año después de la fecha de caducidad máxima permitida para un producto terminado en México (5 años), en el cual será utilizado el activo, por tanto su tiempo de retención será de 6 años.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que el tamaño de muestra para producto terminado, no sea menor al doble de la cantidad requerida para realizar un análisis completo del producto de acuerdo a especificaciones. Es importante mencionar que en el caso de productos nuevos de los cuales no se han fabricado más de 5 lotes, obligatoriamente se tomará el triple de la cantidad requerida para realizar un análisis completo.
- Las muestras de retención de producto terminado deberán ser guardadas por un mínimo de un año después de su fecha de caducidad.

#### 11.2.15 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

- Los periodos de almacenamiento estarán basados en condiciones que pueden cumplirse en forma real a través del almacenamiento, distribución, resguardo y uso de material y productos. Dichos periodos de almacenamiento se determinarán a través de un programa de estabilidades. La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que las muestras de estabilidad sean analizadas de acuerdo con los intervalos definidos en el protocolo de estabilidades y la existencia de especificaciones de estabilidad.
- En la empresa se cumplirán con todos los requerimientos regulatorios y cuando sea necesario, se realizarán modificaciones al programa de estabilidades asegurando siempre el cumplimiento con los mismos.
- Cualquier cambio en la fabricación de materiales será sometido al control de cambios estipulado en la sección 1 de este Manual de Calidad y cuando se detecte que el cambio tiene un impacto directo en la estabilidad del producto, se deberá llevar a cabo una investigación a fondo, la cual será generada y evaluada antes de que el cambio sea implementado.
- Todas las desviaciones a procesos deberán ser evaluadas por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad para determinar si tienen impacto en el periodo de caducidad o vida de anaquel del producto.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que el perfil de estabilidades es verificado periódicamente mediante estudios de monitoreo, los cuales serán evaluados como parte del programa de revisión periódica del producto. La frecuencia y extensión de los protocolos de monitoreo de estabilidades deberá definirse y justificarse para cada producto.

Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar la elaboración de un protocolo para cada estudio de estabilidad.
- Asimismo, se deberán establecer responsabilidades en cuanto a la creación, aprobación, toma de muestras almacenadas, desarrollo de análisis, revisión y evaluación de datos de estabilidad. Toda desviación a protocolos de estabilidad aprobados deberá ser reportada y evaluada por personal calificado.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que el área de almacenamiento de muestras de retención (la farmacia) sea un área restringida, y contará con condiciones controladas que deberán ser compatibles con las condiciones de almacenamiento especificadas para cada producto en su etiqueta.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que todos los estudios de estabilidad para nuevos productos cumplan con las recomendaciones de almacenamiento.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que se realice una evaluación crítica de los resultados de estabilidad y que cualquier resultado atípico sea investigado de acuerdo a un procedimiento establecido.
- En el caso de desviaciones al perfil típico de estabilidad, las cuales indican que el periodo de almacenamiento ya no es válido, se deberá notificar a la Gerencia de Aseguramiento de Calidad y al Director del área terapéutica, y a la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, en lo que concierne a productos de oportunidad local y regional, para que se tomen las medidas requeridas.

#### 11.2.16 MATERIALES DE REFERENCIA

- La Gerencia de Aseguramiento de la Calidad asegurará que todos los materiales de referencia utilizados en el análisis de los materiales y productos se encuentren certificados.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que los materiales de referencia se obtengan de las siguientes fuentes (a menos que sea requerido el uso de algún otro estándar farmacopeico por la SSA):
  1. Las sustancias químicas de referencia y los microorganismos de referencia podrán ser obtenidos de proveedores locales reconocidos.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que en los laboratorios serán utilizados materiales o microorganismos de una organización reconocida a nivel nacional e internacional (Ej. BP, USP, EP, etc.) o del proveedor del material o producto. Dado el caso de no encontrarse el material de referencia en ninguna de las fuentes anteriores, se deberá pedir asesoría en cuanto a la preparación y caracterización del estándar según aplique.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que en los laboratorios de Aseguramiento de Calidad sigan los procedimientos que establecen los requerimientos para la adquisición, almacenamiento, envío, uso y disposición de los materiales de referencia junto con los registros correspondientes.

Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- La Gerencia de Aseguramiento de la Calidad asegurará que todos los registros relacionados con materiales de referencia sean guardados de acuerdo a lo establecido en la sección 3 del manual en el tema de archivo de documentos, resguardo y retención.

#### 11.2.17 RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIÓN

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que la empresa cuenta con procedimientos que establezcan como se debe llevar a cabo la evaluación de resultados de análisis químicos, físicos y biológicos atípicos de especificación en materiales y productos.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que todos los registros generados durante la investigación sean guardados como parte del paquete técnico o registro de control.

#### 11.2.18 LIBERACIÓN DE LOTES

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que existen procedimientos establecidos para la evaluación y aprobación de lotes de materia prima y producto terminado antes de su liberación al mercado. Lo anterior asegurará cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación, procedimientos locales, instrucciones y especificaciones y cumplimiento con los requerimientos del país en el cual el producto sea comercializado de acuerdo con los términos técnicos de Abastecimiento. El sistema de aprobación asegurará que el proceso de revisión se lleve a cabo en forma correcta y documentada y que cualquier discrepancia o desviación sea identificada, sometida a investigación y resuelta previo a la liberación del lote.

##### 11.2.18.1 Producto Terminado.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad y las Gerencias de producción asegurarán que se genere un paquete técnico para cada lote el cual contenga los registros de producción, empaque, certificado de análisis, también, registros de materiales y documentación que puede ser especificada o no especificada del lote. (ej. Registro de Condiciones Ambientales). Asimismo, tanto la Gerencia de Aseguramiento de Calidad como las Gerencias de Producción asegurarán que cada paquete técnico sea revisado a detalle por personal competente previo a la liberación del lote.

##### 11.2.18.2 Materiales

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que toda la documentación asociada a cada lote de materia prima y material de empaque sea revisada por personal calificado previo a su liberación.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- De la misma manera, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que cualquier discrepancia encontrada sea sometida a investigación y resuelta, las acciones tomadas serán documentadas e incluidas en el paquete técnico.

#### 11.2.18.3 Aseguramiento del soporte o cumplimiento con el sistema de calidad

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que además de la revisión documental, deberá realizarse una revisión regular de todos los sistemas y procesos que apoyan la revisión de lotes y su aprobación, dicha revisión será llevada a cabo por las personas asignadas para conducir la liberación de lotes.

#### 11.2.18.4 Distribución previa a la liberación

- En caso de que la autoridad regulatoria local lo permita, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que en casos excepcionales el producto pueda ser distribuido “entre plantas o compañías ” aunque el proceso de liberación y revisión de la documentación no se encuentre finalizado, siempre y cuando exista:
  1. Cumplimiento con los requerimientos regulatorios para ambas compañías, tanto la proveedora como la receptora.
  2. Acuerdos documentados entre las Gerencias de Aseguramiento de Calidad de ambas compañías.
  3. Procedimientos en los que se asegura que el producto no puede ser comercializado antes de su aprobación final.
  4. Revisión de la documentación de la fabricación identificándose que no existen problemas relacionados con la misma.
  5. Revisión de las pruebas analíticas disponibles en el momento de la distribución, las cuales son regulares y se encuentran dentro de especificaciones.
  6. La compañía receptora cuenta con las instalaciones para poner en cuarentena el producto.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que el producto no es transportado o distribuido a plantas o compañías externas que no sean parte de la corporación si la revisión, aprobación y liberación del producto no ha sido finalizada.
- Las responsabilidades de liberación en cuanto a maquilas se definirán detalladamente en un PNO.
- En cuanto a producto importado por otros países, se deberá tomar en cuenta los requerimientos específicos de cada mercado a abastecer para la liberación del producto.

#### 11.2.19 ALMACENAMIENTO Y MANEJO DE MATERIALES Y PRODUCTO TERMINADO

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia del Almacén de Insumos, la Gerencia del Almacén de Producto Terminado y la Gerencia de Producción, asegurarán

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

que existen procedimientos y controles sobre el almacenamiento y manejo de materiales y productos. Dichos procedimientos considerarán:

1. Acceso restringido al personal que no labora en áreas de almacenes.
2. Localización del stock mediante el sistema informático en uso.
3. Cuarentena para materiales y producto terminado.
4. Áreas seguras y segregadas para el almacenamiento de sustancias controladas.
5. Un área designada para rechazos.
6. Un área designada para producto devuelto o maltratado.
7. Almacenamiento de materiales, materia prima y producto terminado alejado de las paredes, pisos, aditamentos de trabajo (tales como productos de limpieza, herramientas y lubricantes, etc.) y con el espacio suficiente para facilitar la limpieza y evitar contaminación.
8. Almacenamiento bajo las condiciones ambientales estipuladas.
9. Monitoreo de las condiciones de almacenamiento.
10. Programa de limpieza (garantizar la limpieza y sanitización tanto del almacén de insumos como del almacén de Producto terminado).
11. Envío, transferencia y transporte de materiales y producto terminado.
12. Rotación de stock de acuerdo al sistema de primeras entradas/ primeras salidas / primera expiración-primer salida.
13. Reconciliación del stock.
14. Se mantiene la seguridad del producto.
15. La identificación de materiales, materia prima y producto terminado.
16. Se evita el daño accidental y deterioro del producto.
17. Se cumple con las condiciones ambientales estipuladas en los estándares de la legislación mexicana.
18. Manejo y almacenamiento de producto, materia prima y material de empaque rechazado o caduco (ya sea controlado o no controlado) con seguridad y de acuerdo a las normas ambientales mexicanas.
19. Reporte de desviaciones.
20. Notificación de materiales y productos caducos.
21. Capacitación en Buenas Prácticas de Fabricación a todo el personal que labora en almacenes.

#### 11.2.19.1 Almacenamiento de producto semiterminado no etiquetado

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Producción asegurarán que en caso de ser necesario almacenar envases o contenedores (llenos), sin etiquetado, de semiterminados o gráneles:

1. Deberá haber un sistema de control documentado que verifique que la seguridad e integridad se mantienen durante el almacenamiento y el manejo posterior.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

2. Los envases del producto serán almacenados en contenedores externos los cuales se encontrarán clara y correctamente etiquetados con el nombre y clave del producto, concentración, número de lote, cantidad y condiciones de almacenamiento.

#### 11.2.19.2 Almacenamiento de materiales durante la fabricación

- La Gerencia de Validación, deberá justificar y documentar el tiempo en que los gráneles y semiterminados puedan ser almacenados antes de completar la siguiente etapa de fabricación:
  1. El tiempo de permanencia se encontrará especificado en la hoja de ruta y el tiempo real transcurrido deberá ser registrado en el paquete técnico.
  2. El tiempo máximo en que los contenedores pueden permanecer conectados a las máquinas llenadoras u otro equipo deberá ser validado y documentado.
  3. Todos los cierres, entradas y salidas de los contenedores de gráneles utilizados para el almacenamiento serán sellados de manera que en caso de ser abiertos sin autorización o cualquier violación al mismo pueda ser detectada sin problema.

#### 11.2.19.3 Almacenamiento durante la fabricación de productos estériles

- La Gerencia de Validación, deberá validar el tiempo máximo durante el cual los productos líquidos a granel pueden ser almacenados previo a su esterilización. Dichos periodos deberán estar especificados en las hojas de ruta.
- La Gerencia de Validación, deberá validar el tiempo durante el cual los aditamentos y el equipo utilizado para la fabricación aséptica pueden ser almacenados después del aseo y esterilización.
- La Gerencia de Validación, deberá asegurar la validación del periodo de tiempo durante el cual los aditamentos y equipo no estériles utilizados en la fabricación de productos estériles, pueden ser almacenados después del aseo.
- Los contenedores de granel no pueden ser regresados a áreas donde se encuentra la maquinaria y las estaciones de llenado aséptico.

#### 11.2.19.4 Almacenamiento de disolventes

- Las Gerencias de Almacén de Insumos, Producto Terminado, Producción, Aseguramiento de la Calidad, Ingeniería y Seguridad asegurarán que cada contenedor de disolvente (de todo tipo ya sea inflamable o no), que se encuentre en áreas de almacenamiento sea debidamente identificado.
- Se deberán llevar registros de llenado y desecho de disolventes para llevar un control de utilización.
- Las Gerencias de Ingeniería y Proyectos asegurarán que las áreas para la entrega, muestreo, almacenamiento y recuperación de disolventes se encuentren diseñadas y construidas de tal manera que no sean reactivas ni compatibles con los disolventes,



TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

prevengan el deterioro de las etiquetas, se eliminen los riesgos de contaminación, exposición, fuego y liberación al ambiente.

- La recuperación de disolventes deberá estar sujeta a controles especiales para evitar el riesgo de contaminación cruzada.

#### 11.2.19.5 Almacenamiento de producto devuelto.

- Todo producto devuelto deberá ser claramente identificado y almacenado en un área específica asignada para devoluciones en estatus de cuarentena.

#### 11.2.19.6 Registros de almacenamiento

- La Gerencia del Almacén de Insumos y la Gerencia del Almacén de Producto Terminado se encargarán de llevar el registro de cantidades, localización y estatus de materiales y producto terminado. Asimismo deberán controlar, monitorear y registrar regularmente la temperatura (cuando aplique), humedad y cualquier otra condición de almacenamiento requerida utilizando equipo debidamente calibrado garantizando de esta manera que las condiciones de almacenamiento requeridas han sido cumplidas.

#### 11.2.19.7 Manejo y transporte de producto dentro de la planta

- La Gerencia de Almacén de Insumos y la Gerencia del Almacén de Producto Terminado asegurarán que tanto materiales como materias primas y producto terminado, sean manejados y transportados de manera que se mantengan bien identificados, se evitará la contaminación cuidando no someterlos a condiciones externas por ningún motivo.
- La Gerencia de Producción deberá asegurar que los contenedores de materiales, materia prima y producto terminado se encuentren limpios y en buenas condiciones antes de introducirlos a las áreas de fabricación. Asimismo cuando se realice el transporte de producto en tarimas, se deberá revisar que las tarimas de madera no sean utilizadas para transporte entre áreas de fabricación y áreas de empaque primario donde el producto pueda encontrarse expuesto.
- La Gerencia del Almacén de Insumos, la Gerencia del Almacén de Producto Terminado y la Gerencia de Producción, deberán asegurar que todo transporte de materiales y producto terminado sea registrado, cada registro deberá contener: nombre, cantidades, fecha, número de lote, código o clave del material o producto, estatus, firmas de envío y recepción del personal involucrado.

#### 11.2.19.8 Acciones a tomar en caso de almacenamiento inadecuado.

- En caso de almacenamiento de materiales en condiciones inapropiadas, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad realizará un dictamen evaluando si es posible su utilización. Se realizará un análisis, seleccionando las pruebas que forman parte de la especificación que pueden variar de acuerdo al material y condiciones en las que fue almacenado.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 11.2.20 RECHAZOS Y DISPOSICIÓN

- Deberá haber un proceso seguro de identificación del estatus y prevenir el uso inadvertido de materiales y productos rechazados. Lo anterior puede llevarse a cabo mediante el etiquetado y la segregación en forma física o mediante un sistema de cómputo de rastreo validado con código de barras u otro sistema de rastreo de etiquetado en cada contenedor.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que existe un procedimiento donde se establezca la separación y etiquetado de materiales y productos rechazados.
- Todos los materiales y productos rechazados podrán ser:
  1. Dictaminados por la organización de calidad para trabajo, reproceso o reacondicionamiento.
  2. Regresados al proveedor.
  3. Puestos a disposición de la Jefatura de Protección Ambiental o de un contratista especializado aprobado para su destrucción.
- Todos los procedimientos de disposición de materiales y productos rechazados deberán ser evaluados y aprobados por las Gerencias de Aseguramiento de Calidad y Seguridad. Dichas Gerencias deberán garantizar que la disposición de materiales y productos cumpla con las regulaciones mexicanas para disposición y ambientales, también que los procesos de destrucción sean efectivos, minimización de los riesgos en cuanto a seguridad y recuperación para reutilización y en caso de requerir los servicios de un contratista que este se encuentre aprobado.
- La Jefatura de Protección Ambiental deberá llevar un registro de todos los materiales y productos destruidos el cual deberá incluir el nombre del material o producto, código o clave del stock, concentración o dosis y tamaño del empaque (si aplica), número de lote, cantidad, costo del lote rechazado, método y fecha de destrucción e identidad de la persona que se hace cargo de la disposición.

#### 11.2.21 REPROCESO /RETRABAJO Y REACONDICIONAMIENTO

- Todas las operaciones de reproceso/retrabajo y reacondicionamiento deberán estar definidas en procedimientos normalizados de operación o en la hoja de ruta y serán aprobadas por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad y el Responsable Sanitario antes de que cualquiera de estas actividades se lleven a cabo.
- Antes de la aprobación y liberación de productos o materiales reprocesados/retrabajados/reacondicionados, deberán ser evaluados por las Gerencias de Aseguramiento de Calidad, Producción y por el Responsable Sanitario.
- Debe elaborarse una orden de producción y/o acondicionamiento específica para el lote a reprocesar/retrabajar, la cual debe ser autorizada por el Responsable Sanitario.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- El material que ya ha sido sometido a un proceso de retrabajo, no puede volver a ser retrabajado.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que el/los lote(s) al que se le aplicará el reproceso, se tome (n) en cuenta para el programa de Revisión Periódica de la Calidad.
- Las operaciones de reproceso/retrabajo deberán ser formalmente incluidas en los sistemas de la planta, así como la documentación.
- Los lotes reprocesados/retrabajados deberán ser incluidos en el programa de estabilidades. Además el procedimiento de reproceso/retrabajo deberá ser validado.

#### 11.2.21.1 Reacondicionamiento

- En caso de que el producto haya sido recibido de otra planta ya acondicionado, se deberá enviar una copia del registro de reacondicionamiento y muestras de los nuevos materiales de empaque al gerente de calidad de la planta que liberó el producto originalmente.
- En el caso de requerirse aprobación previa para realizar el reacondicionamiento que no es de rutina, se deberá realizar una requisición escrita al Gerente de Calidad del sitio de empaque de origen.

#### 11.2.22 DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE

- La Gerencia del Centro de Distribución garantizará que existen procedimientos que cubren la distribución y transporte de materiales y productos así como su almacenamiento durante el transporte.
- Todos los materiales y productos deberán ser transportados de manera que se garantice que :
  1. Su identificación prevalece y pueden ser rastreados.
  2. Se evita el daño accidental.
  3. Se evita el deterioro del producto.
  4. Las condiciones ambientales cumplen con los estándares de la compañía y/o los estándares regulatorios apropiados, tomando en cuenta el criterio más estricto.
  5. La seguridad del producto se mantiene.
- La Gerencia del Almacén de Producto Terminado deberá generar procedimientos para definir los sistemas de control durante el transporte y distribución de productos sensibles a la humedad y/o temperatura, tomando en cuenta la zona climática, asegurando cumplimiento con los estándares de la empresa, y estándares regulatorios. Asimismo se deberá mencionar planes de contingencia en caso de incumplimiento a las condiciones de transporte establecidas.

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

11.2.22.1 Instalaciones de almacenamiento durante la distribución.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, la Gerencia del Almacén de Producto Terminado, la Gerencia del Almacén de Insumos y la Gerencia de Ingeniería, deberán asegurar que todas las instalaciones de almacenamiento utilizadas durante el transporte o distribución se mantengan limpias y con acabado sanitario y se cuente con un programa de control de plagas. Asimismo, las instalaciones de almacenamiento durante la distribución deberán ser seguras y deberán mantenerse cerradas cuando no se haga uso de las mismas.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad y la Gerencia del Almacén de Producto Terminado deberán asegurar el monitoreo y control de temperatura y humedad mediante equipo debidamente calibrado y cuando se requieran condiciones de almacenamiento especiales se deberá tomar las medidas necesarias para establecerlas.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad y la Gerencia del Almacén de Producto Terminado deberán asegurar que la distribución del producto se realiza de acuerdo al criterio de primeras entradas-primeras salidas (PEPS) o primera expiración-primeras salidas y deberá existir un área donde se verifique junto con el cliente el pedido.
- Cuando el producto es cargado previo a su liberación, se deberán tener bien definidas las responsabilidades y controles para asegurar que el producto no liberado no sea distribuido.

11.2.22.2 Transporte de producto semiterminado no etiquetado.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con las Gerencias de Producción y la Gerencia de Logística y Exportaciones deberán asegurar que en la empresa cualquiera que sea su posición ya sea la planta abastecedora o receptora, deberá contar con un sistema de control documentado que garantice que la seguridad del producto se mantiene y que las cantidades abastecidas y recibidas sean sometidas a reconciliación estricta.

11.2.22.3 Transporte de ampollitas de vidrio con contenido estéril a granel y viales para su empaquetado final.

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Producción y la Gerencia de Logística y Exportaciones deberán asegurar y verificar que los medios de transporte y empaquetado en los que se envían ampollitas con contenido estéril y viales a granel sin ser acondicionados, proporcionan protección contra cualquier tipo de daño. Asimismo deberán realizar la identificación del contenido de los mismos al momento de la recepción.
- En el caso de grandes cantidades de ampollitas y viales no etiquetados, llevará a cabo la inspección de fisuras al 100 % de los mismos.

11.2.22.4 Acciones a tomar en caso de transporte inapropiado.

- En caso de almacenamiento de materiales en condiciones inapropiadas, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad realizará un dictamen evaluando si es posible su utilización. Se

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

realizará un análisis seleccionando las pruebas que forman parte de la especificación que pueden variar de acuerdo al material y condiciones en las que fue transportado.

#### 11.2.22.5 Registros de distribución

- La Gerencia de Almacén de Producto Terminado asegurará que los registros de distribución contengan como mínimo: la orden o pedido, fecha de despacho, método de embarque, identificación del transportista y sus números de referencia, nombre y dirección del cliente, nombre del producto, concentración y número de lote, cantidad de cada lote embarcado comparado contra la orden y registro de temperatura y humedad (cuando aplique).

#### 11.2.23 DEVOLUCIONES

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia del Almacén de Producto Terminado, asegurarán que existe un procedimiento aprobado para controlar la aceptación de devoluciones.
- La Gerencia del Almacén de Producto Terminado llevará un registro de recepción por cada devolución, el cual contendrá como mínimo: nombres, concentración y clave del stock de producto, números de lote, cantidades devueltas, fecha de la devolución, identidad de la organización o individuo que realiza la devolución, razón de la devolución y nombre del transportista.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Jefatura de Protección Ambiental deberán asegurar que cada devolución y cada lote que forma parte de dicha devolución, sea evaluado en forma individual para decidir su disposición final.
- Todos los productos devueltos que hayan sido abastecidos sin tamper deberán ser destruidos.
- En el caso de someterse el material a un reproceso, se llevará a cabo un análisis tanto químico como físico del producto y únicamente los materiales aprobados por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad para su reutilización o reproceso podrán ser regresados al stock. Cualquier material o producto regresado al stock y subsecuentemente redistribuido deberá ser identificado en forma específica y registrado.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad y la Jefatura de Protección Ambiental, deberán asegurar la elaboración de un procedimiento que garantice el almacenamiento seguro y la destrucción oportuna de devoluciones de producto no reutilizables, de manera que no exista posibilidad de que puedan ser utilizados en forma equivocada. Se llevarán registros de disposición, los cuales formarán parte de los registros de distribución y almacenamiento. Estos serán guardados durante el periodo estipulado.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 11.2.24 REVISIÓN PERIÓDICA DEL PRODUCTO

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que los estándares de cumplimiento en calidad para cada producto serán revisados regularmente para determinar la necesidad de efectuar cambios en especificaciones de producto, fabricación o procedimientos de control. La frecuencia de la revisión deberá ser al menos anual o antes, a menos que se justifique.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que se lleve a cabo la revisión periódica del producto, para cada producto terminado fabricado en la empresa de acuerdo a procedimientos donde se especifiquen responsabilidades en cuanto a la conducción, documentación y aprobación de la revisión.
- Dicha revisión considerará el desempeño del producto, del proceso relacionado y equipo, consideraciones acerca de la revisión periódica del producto de proveedores, especificaciones / estándares de materiales y productos, cumplimiento con requerimientos regulatorios y con las políticas de la compañía.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad emitirá un reporte con el análisis y conclusiones de la revisión. Dicho reporte será evaluado por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, Validación y demás Gerencias involucradas.
- Cuando la revisión indique problemas con la formulación, proceso de fabricación, métodos de análisis o especificaciones, deberá avisarse a la Gerencia de Aseguramiento de Calidad quien deberá asegurar que se lleven a cabo las acciones correctivas rápidamente.
- Problemas significativos deberán ser notificados a Calidad Corporativo (si aplica).
- Los contratistas y/o maquiladores deberán enviar copias de sus revisiones periódicas de producto a la Gerencia de Aseguramiento de Calidad.
- Toda la documentación deberá ser retenida según el tiempo especificado.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 12.0 CONTROL EN PROCESO

### 12.1 OBJETIVO:

- Asegurar, definir e identificar que todos los aspectos en cuanto al diseño, desarrollo del producto, producción y medición sean administrados y controlados en forma adecuada para obtener el óptimo entendimiento y control del proceso de fabricación.



### 12.2 CONTENIDO:

#### 12.2.1 DEFINICIÓN DEL PROCESO / INSTRUCCIONES DE FABRICACIÓN

- Las Gerencias de Producción, Servicios Técnicos y la de Aseguramiento de Calidad asegurarán que se opere de acuerdo con instrucciones de fabricación detalladas. Todo el contenido de estos documentos generados cumplirá con los requisitos estipulados en los Estándares y lineamientos de la compañía, requerimientos de la SSA, NOM/059 y los requerimientos del cliente. Estos documentos serán entre otros:

- Formulación
- Especificaciones de materiales
- Proceso de fabricación
- Controles en proceso y parámetros críticos
- Control de cambios
- Requerimientos del equipo
- Especificaciones de material de empaque
- Especificaciones de producto, incluyendo en proceso, liberación y fin de vida.
- Métodos de análisis.
- Procedimientos Normalizados de Operación.
- Condiciones ambientales y controles para la fabricación, almacenamiento, análisis y distribución.
- Sistemas de documentación y registros.
- Condiciones de almacenamiento y periodo de almacenamiento para principios activos, producto granel, semiterminados y producto terminado.
- Validación de todos los aspectos listados arriba.
- Consideraciones ambientales, de salud y de seguridad.

- Deberá existir formulación e instrucciones del proceso aprobadas para cada forma farmacéutica de producto, concentración y tamaño de lote.

- Tanto la fórmula de fabricación, como los parámetros operativos y métodos para cada producto deberán estar validados para poder ser utilizados en el sitio de fabricación.<sup>12</sup>

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

### 12.2.2 TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA

- Toda la información técnica disponible sobre el producto o proceso a transferir deberá ser proporcionada a la planta receptora y se deberá evaluar los puntos clave aprendidos de proyectos de transferencia previos con alcance similar.
- Tanto la planta donadora como la receptora de la transferencia deberán efectuar una revisión detallada de la información técnica. Dicha revisión deberá evaluar cualquier riesgo del proceso de transferencia y la capacidad de la planta receptora para implementar el proceso, fabricar y controlar el material o producto de acuerdo a los estándares de calidad requeridos.
- La Gerencia encargada de Transferencias será quien lleve toda la responsabilidad en cuanto a la transferencia de tecnología.
- Esta Gerencia deberá generar un plan específico para la actividad o producto a transferir. Dicho plan deberá definir las responsabilidades de los miembros del equipo, la información técnica requerida, los criterios de aceptación del negocio, los requerimientos en cuanto a recursos, tiempos, etc.
- Todas las responsabilidades y arreglos para manejar asuntos relacionados con el abastecimiento en el pasado (Ej. Reclamaciones de clientes, acceso a registros, etc.) deberá ser claramente definido. Cuando las responsabilidades sean de transferencia, deberá ser abastecido e implementado un plan detallado para asegurar que toda la información necesaria y los registros se encuentren disponibles, accesibles y sean entendibles por la planta receptora.
- La Transferencia de Tecnología a compañías externas (compañías licenciadas y contratistas que fabrican producto comercializado por o para la empresa) deberá cumplir con los mismos requerimientos estipulados para las transferencias entre las plantas.
- Para completar la Transferencia de Tecnología en forma exitosa, deberá demostrarse y reportarse un aseguramiento de Calidad adecuado, cumplimiento regulatorio, aplicación de los Estándares de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's), cumplimiento con los criterios de aceptación del negocio y con los estándares de calidad de producto y acuerdo con la planta receptora de aceptación del proceso.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad quien será responsable del manejo del proceso de transferencia y la Gerencias de Producción en la planta receptora deberá revisar, confirmar y documentar el establecimiento exitoso del proceso de fabricación comercial en la planta receptora.
- El equipo de Transferencia de Tecnología deberá permanecer conformado hasta que los criterios de aceptación del negocio para la transferencia se hayan cumplido.

### 12.2.3 VERIFICACIÓN Y CONTROL DE MATERIALES DE EMPAQUE IMPRESOS

#### 12.2.3.1 Impresión y Control de materiales impresos.

- La Jefatura de Diseño de Envase y Empaque junto con la Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberán asegurar que todo el material de empaque impreso, incluyendo materiales



TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

utilizados para impresión dentro de la planta, sean producidos a partir de artes aprobadas de acuerdo a procedimientos escritos, y comprados a partir de proveedores aprobados. La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurarse de que los proveedores establezcan y sigan procedimientos para el control de operaciones de impresión.

- Las Gerencias de Aseguramiento de Calidad y Almacén de Insumos, establecerán y seguirán procedimientos para el estricto control de la recepción, muestreo, inspección, estatus (Ej. material no analizado, rechazado, etc.), almacenamiento, aprobación /rechazo de materiales de empaque impresos. El acceso a las áreas de almacenamiento deberá ser restringido solo para personal autorizado.
- Los materiales de empaque impreso para cada diferente producto, concentración, tamaño de empaque y forma farmacéutica no deberán ser mezclados en una tarima, y deberán ser almacenados en forma segura y separados durante el transporte para evadir el riesgo de confusión.
- Deberán establecerse y seguirse procedimientos para controlar:
  - Impresión interna en el stock sin imprimir (Ej. El aluminio del blister, instructivos, etc.).
  - Sobreimpresión interna de información específica del lote.
- La disposición de todos los materiales obsoletos deberá ser claramente definida en términos de cuando deben dejar de ser utilizados.
- Deberán establecerse y seguirse procedimientos para el estricto control de la emisión, uso y reconciliación de material de empaque impreso. Cuando exista un 100 % de verificación electrónica de las operaciones de empaque, la reconciliación no será obligatoria.
- Se deberá establecer y cumplir procedimientos para asegurar que solo el material de empaque actualizado es retenido y que los stocks de obsoletos, fuera de fecha, rechazados, dañados o descartados sean segregados inmediatamente y destruidos de manera oportuna. La destrucción de dichos materiales deberá ser registrada.
- Se deberá verificar que el material de empaque impreso sea el correcto (Ej. el código de material / versión del material no impreso y la verificación del texto para sobre-impresión)
- Durante las operaciones de empaque deberán ser utilizados procedimientos de verificación electrónica al 100% para verificar que el material de empaque sea el correcto. Cuando la verificación electrónica no sea posible, se deberán utilizar procedimientos que provengan de un nivel equivalente de seguridad. Deberán establecerse y seguirse procedimientos para la operación y el reto a los sistemas de verificación de rutina.
- Deberán establecerse procedimientos para situaciones en las que el equipo no este funcionando.
- Todas las operaciones de empaque y sistemas de control deberán estar validados.
- En el caso de materiales de empaque no impresos, como algunos materiales de empaque que solo llevan marcas específicas (Ej. dispositivos de entrega grabados en relieve, etc.) deberán ser sujetos a controles similares.

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 12.2.4 CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL PROCESO

- La calificación del desempeño del proceso deberá seguir un proceso estructurado y documentado.
- Antes de que se lleven a cabo los trabajos de calificación del desempeño, los siguientes pre-requisitos deberán ser cumplidos:
  - Todos los sistemas asociados que tengan un impacto en la calidad del producto deberán estar calificados.
  - Todos los métodos analíticos asociados con el análisis de producto terminado deberán ser validados.
  - Todos los Procedimientos Normalizados de Operación asociados con el proceso que estén siendo validados deberán ser escritos y aprobados.
  - Todo el personal que lleve a cabo actividades de validación de procesos deberá ser entrenado de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Operación apropiado.
  - Para todos los nuevos productos / procesos desarrollados deberá haber evidencia documentada que demuestre que el proceso haya sido totalmente definido y optimizado.
  - Todos los requerimientos de análisis para validación y los criterios de aceptación deberán estar definidos en planes y protocolos, mismos que serán escritos y aprobados antes de que el trabajo sea llevado a cabo.
- El número de estudios por replicado (corridas, ciclos , lotes) deberá ser suficiente para asegurar la demostración de reproducibilidad confiable y consistente. Se deberán llevar a cabo tres replicas como mínimo. Cuando un proceso sea complejo y tenga múltiples variables, el número de replicas podrá ser mayor, y deberá quedar documentada una justificación del número de replicas seleccionadas.
- Los estudios de validación por replicado deberán ser consecutivos. Si los replicados no fueran hechos al mismo tiempo deberá haber evidencia documentada que muestre que se utilizan las mismas condiciones de operación para cada replicado.
- Los criterios de aceptación deberán como mínimo cumplir con las especificaciones de liberación.
- En caso de no cumplirse con los criterios de aceptación, se deberá llevar a cabo una investigación. Si como resultado de la investigación se decide cambiar los parámetros u operaciones del proceso, la secuencia de replicas deberá comenzar de nuevo.
- Bajo circunstancias normales, los lotes de validación no deberán ser utilizados para abastecimiento del mercado hasta que todo el análisis haya sido completado y aprobado, y que el reporte final de validación haya sido aprobado también.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

### 12.2.5 VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA

- Los procedimientos de limpieza que tienen impacto en la calidad del producto deberán ser validados.
- Previo a que comience la validación, los procedimientos de limpieza deberán ser revisados formalmente y deberán estar bien definidos, ser consistentes, efectivos reproducibles y deberán estar aprobados.
- El proceso de validación de la limpieza deberá ser documentado y aprobado.
- En casos excepcionales cuando un procedimiento de limpieza no haya sido totalmente validado, la eficiencia del proceso de limpieza deberá ser verificada después de cada campaña.
- El proceso de verificación / validación de la limpieza no deberá ser por si mismo fuente de contaminación de equipo o instalaciones, ni ser una causa de riesgo para el operador, ni dañar el equipo o instalaciones.
- Deberá desarrollarse un plan de muestreo el cual deberá incluir las áreas de alto riesgo y aquellas áreas consideradas como las más difíciles de limpiar.
- Deberá ser evaluada la eficiencia en la obtención de la muestra y los métodos analíticos utilizados.
- Deberá establecerse un control de cambios y una revisión periódica de la validación para mantener el estatus de validación de los procedimientos de limpieza.
- Los procedimientos de validación de la limpieza deberán ser monitoreados a intervalos de tiempo definidos para confirmar su continua efectividad.

### 12.2.6 VALIDACIÓN DEL PROCESO ESTÉRIL

- Los componentes individuales de todas las instalaciones, equipos y procesos utilizados en la fabricación de productos estériles deberán ser calificados en forma separada y validados de manera que se demuestre que estos sean parte de un sistema integral (plan maestro de validación, protocolos de validación).
- Deberá haber evidencia que confirme que los sistemas de sellado de contenedores para productos estériles sean capaces de asegurar que la esterilidad se mantenga. La validación de sistemas para productos estériles nuevos o que han sufrido cambios significativos deberá incluir un reto.
- El desarrollo de nuevos productos estériles deberá considerar la esterilización terminal, de preferencia utilizando calor húmedo como el método de elección. Este requerimiento podrá no tomarse en cuenta cuando se haya demostrado que la esterilización terminal es no práctica.
- Durante la fabricación aséptica, deberá minimizarse el flujo de personal en las áreas o zonas en las que tanto productos como equipo tengan contacto directo con el producto o material de empaque primario expuesto. Cuando ocurran intrusiones durante la fabricación, deberá ser incluido en la simulación del proceso.

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Los siguientes requerimientos adicionales aplican a la validación de la fabricación estéril-parenteral:
  - Sistemas y métodos para altos estándares de control de contaminación por partículas deben ser validados.
  - Sistemas y métodos para el control de contaminación por endotoxinas deben ser validados.
- El tiempo de almacenamiento de las soluciones parenterales a granel antes de su esterilización deberá ser validado.
- La esterilización deberá ser térmica, esterilización por radiación gamma y esterilización por filtración para ambas: fabricación primaria y secundaria. Otros procesos de esterilización, (Ej. Peróxido de hidrógeno vaporizado) deben ser utilizados solamente si la Gerencia de Aseguramiento de Calidad da su aprobación.
- Además de la validación de procesos de esterilización nuevos o con cambios significativos, deberá establecerse un programa para la verificación de rutina del estatus de validación.
- Las unidades de esterilización deberán ser mantenidas de acuerdo con programas planeados.
- Deberán llevarse a cabo procedimientos para asegurar que cualquier falla encontrada durante el mantenimiento u operación de las unidades esterilizadoras sea investigada por la organización de calidad, y que las implicaciones sean revisadas y consideradas previo a la fabricación.
- Las responsabilidades de todo el personal involucrado en la operación, mantenimiento, monitoreo o control de unidades esterilizadoras deberá estar documentado.

#### 12.2.6.1 Esterilización térmica por vapor saturado en autoclaves.

- El condensado de vapor abastecido para las autoclaves deberá ser muestreado cerca de la autoclave y cumplirá con los requerimientos químicos y de endotoxinas de agua para inyección.
- Los siguientes requerimientos deberá ser definidos formalmente para cada proceso de esterilización:
  - Una especificación de esterilización que indique las condiciones mínimas de temperatura y tiempo dentro de las cuales el material o producto que esté siendo procesado para asegurar que la probabilidad de que cualquier unidad que permanezca no estéril no sea mayor que  $10^{-6}$ .
  - Un valor mínimo aceptable (dentro del cual el material o producto que esté siendo procesado) pueda ser también especificado.  
En el caso de materiales o productos sensibles al calor, deberá especificarse una temperatura máxima.
  - Una carga patrón específica para el material o producto que esté siendo procesado y la autoclave que este siendo utilizada.

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Un programa de esterilización (temperatura y establecimiento de tiempo, número e intensidad de prevacunaciones, etc.) el cual sea específico para la autoclave que esté siendo utilizada y que asegure que la especificación de esterilización esté siendo lograda en el material o producto que será procesado.

- La validación de autoclaves deberá incluir los siguientes requerimientos:
  - Estudios de distribución del calor llevados a cabo en autoclaves vacías.
  - Estudios de penetración del calor llevados a cabo en autoclaves con carga.
  - Estudios de biovalidación con esporas de *Bacillus stearothermophilus* deberán ser llevados a cabo para cargas porosas.

#### 12.2.6.2 Esterilización in-situ utilizando vapor saturado

- La temperatura para esterilización en una planta deberá ser especificada con un valor de 121°C o arriba. Dicho requerimiento podrá ser flexible en las siguientes circunstancias:
  - Las temperaturas menores a 121°C podrán ser utilizadas para plantas que contienen componentes sensibles al calor.
  - Las temperaturas menores a 121°C podrán ser utilizadas para plantas con limitaciones de presión.
- Los sitios de monitoreo de la temperatura y/o presión utilizados en la operación de rutina deberán ser suficientes para tener la seguridad de que todas las partes del patrón de carga estén esterilizadas.

La validación de los sistemas deberá ser llevada a cabo utilizando una combinación de métodos físicos y biológicos.

#### 12.2.6.3 Esterilización por calor seco

- El calor seco podrá ser utilizado para esterilizar y liberar materiales de pirógenos (endotoxinas bacterianas). Combinaciones de tiempo y temperatura las cuales serán suficientes para destruir las endotoxinas bacterianas y lograr la esterilidad.
- Los siguientes requerimientos deberán ser definidos formalmente a través del desarrollo de cada proceso de esterilización:
  - Una especificación de esterilización que defina las condiciones mínimas de temperatura y tiempo dentro de las cuales el material que está siendo procesado sea sometido, para así asegurar que la probabilidad de que cualquier unidad que permanezca no estéril no es mayor que  $10^{-6}$  o que se logran tres logaritmos de inactivación de la endotoxina bacteriana. En el caso de material sensible al calor también deberá especificarse una temperatura máxima.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 12.2.6.4 Esterilización por radiación ionizante

- Cuando la esterilización por irradiación ionizante no se lleve a cabo en la empresa, deberá llevarse a cabo un acuerdo con un irradiador o con un proveedor subcontratado para que la lleve a cabo.
- Deberá establecerse la disponibilidad de instalaciones de irradiación y deberá definirse un sistema para reevaluación.

#### 12.2.6.5 Esterilización por filtración

- La integridad de los datos de la prueba para cada filtro de producto antes y después de su uso deberá ser revisada como parte del proceso de liberación del lote.

#### 12.2.6.6 Validación de desinfectantes

- Los procesos de sanitización y desinfección deberán ser validados y como requerimiento mínimo, deberán mostrarse que son efectivos contra microorganismos de compendio y contra microorganismos típicos aislados de ambientes grado A y B en cada planta. Deberán llevarse a cabo ambos estudios tanto in-vivo como in-vitro.

#### 12.2.6.7 Proceso de pruebas de simulación

- La fabricación aséptica de productos secundarios estériles deberá considerar: las replicas de las pruebas de simulación, recalificación por simulación del proceso, riesgos de contaminación microbiológica, unidades, simulación de los eventos contaminantes potenciales del proceso, la investigación correspondiente en el caso de obtener unidades contaminadas y conclusiones.
- Si se encontraran unidades contaminadas en pruebas de simulación de proceso, deberá ser evaluado el impacto de lotes de producto previamente llenados.

#### 12.2.6.8 Prueba de Esterilidad

- La liberación de productos estériles dependerá de que cada sub lote haya pasado por una prueba de esterilidad validada.

#### 12.2.6.9 Inspección de partículas y fisuras

- Los productos parenterales estériles deberán ser inspeccionados en cuanto a partículas y fisuras considerando que las técnicas de inspección se encuentren validadas, revisión médica visual anual del personal que inspecciona, rechazo de contenedores con contaminación visible de partículas o con fisuras, número de contenedores rechazados,

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

investigación y acciones preventivas cuando se excedan los límites de acción (todo documentado).

- Se deberán inspeccionar o analizar fisuras para cada contenedor de producto estéril. Esto deberá ser llevado a cabo en forma automática por personal capacitado. No se deberán utilizar técnicas que involucren la penetración de colorantes. Las técnicas de inspección automatizada deberán ser validadas.

#### 12.2.7 PRODUCCIÓN / CAMBIO DE EMPAQUE Y DESPEJE DE ÁREA / LÍNEA

- Existirán procedimientos para la limpieza y verificación del despeje de áreas / líneas. La efectividad de los procedimientos deberá ser revisada periódicamente.
- Los procedimientos deberán incluir instrucciones sobre las acciones a tomar cuando se descubra un descuido o falla en el despeje de área / líneas.
- Todos los incidentes sobre descuidos y fallas en el despeje de áreas / líneas, deberán ser sujetos a un reporte de desviación e investigados para identificar la causa raíz.
- Los materiales rechazados deberán ser recolectados y almacenados en contenedores seguros mismos que serán claramente identificados como rechazados. Todos los materiales y productos que entran y salen del área / línea deberán ser guardados en forma segura.
- Si el equipo o piezas de cambio o repuesto no han sido verificadas, no deberán ingresar en un área o línea que ya ha sido verificada. Del mismo modo, el equipo o piezas de cambio o repuesto ya verificadas no deberán introducirse en áreas o líneas no verificadas aún.
- La verificación de un área o línea no deberá comenzar hasta que todas las actividades de limpieza y despeje hayan sido finalizadas y se hayan colocado las firmas correspondientes.
- El material específico para un lote subsiguiente o posterior o material específico de producto, no deberá ser introducido en el área o dentro de las líneas hasta que toda el área o líneas hayan sido firmadas o autorizadas como verificadas, limpias y despejadas.
- Si el área o línea no será utilizada en forma inmediata después de la verificación de la limpieza y despeje, entonces esta deberá ser verificada de nuevo antes de la siguiente campaña.
- Cuando se lleven a cabo pruebas, trabajos de ingeniería o cuando ocurra otro suceso atípico que pudiera comprometer el estatus de limpieza y despeje, deberá ser indicado en la identificación del área. La persona responsable de la línea deberá permanecer informado de tales sucesos. Deberá llevarse a cabo y registrarse la verificación del área o línea después de dichos sucesos o incidentes atípicos y antes de que el área o línea sea liberada como disponible para la producción.
- La verificación y la reconciliación electrónica de materiales de empaque impresos no deberá ser utilizada como sustituto de operaciones de despeje de área o línea. No obstante, si se llegan a encontrar anomalías, deberán someterse a investigación.

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

### 12.2.8 CONTROL DE FABRICACIÓN DE MATERIALES Y PRODUCTOS DE PRUEBA (LOTES PILOTO Y PLACEBOS)

- Todos los materiales o productos que serán comprados, fabricados o ensamblados de manera intencionalmente diferente de los procedimientos estándar aprobados para abastecimiento comercial, son cubiertos en el objetivo de esta sección. Típicamente, este tipo de materiales son utilizados en pruebas.
- El producto resultante del uso de materiales o procesos de prueba debe ser considerado como producto de prueba y no deberán ser utilizados para el abastecimiento comercial a menos que sea específicamente aceptado por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad.
- Todos los planes para la compra, procesamiento y control de operaciones de prueba y materiales deberán ser totalmente documentados y aprobados por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad.
- Todos los materiales no estándares para operaciones de prueba, así como materiales o productos que son producidos durante las operaciones de prueba, deberán ser claramente etiquetados y controlados de acuerdo con procedimientos aprobados y aceptados por la organización de calidad local.
- La emisión, manejo, almacenamiento, despacho, distribución y retorno de materiales, productos o empaques de prueba, deberá ser totalmente controlado y documentado, para facilitar la rastreabilidad y para prevenir el mezclado.
- Todos los materiales y productos de prueba deberán ser estrictamente fabricados o manejados de acuerdo con un plan escrito, protocolo, procedimiento o documento de lote, aprobado por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad.
- Cuando sea necesario empacar materiales o productos de prueba (Ej. en empaques de prueba o para abastecimiento a otras plantas para completar la prueba), no deberán ser utilizados empaques impresos de rutina, a menos que sean impresos de manera que claramente identifique que los materiales o productos no son estándares. Todos los envases primarios (Ej. viales, blisters, botellas) deberán ser claramente etiquetados, indicando que los materiales no son estándares.
- Los productos simulados, para pruebas de marketing y kits de demostración deberán ser fabricados y controlados utilizando materiales, estándares, especificaciones, procedimientos y documentación del lote aprobados.
- Cuando haya una posibilidad de que el contenido del producto de prueba pueda ser consumido (ingerido, inyectado o absorbido), el producto deberá ser aprobado como producto comercial.
- Todas las formulaciones no estándares (incluyendo placebos) deberán poder ser distinguidas en forma visual del producto estándar cuando sea posible (por ejemplo mediante la utilización de un color diferente o la impresión en relieve de la tableta).
- Los materiales no estándares y los placebos no deberán salir del control de la empresa.



Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- Todos los materiales y productos de prueba deberán ser reconciliados al 100% al final de las operaciones de prueba, deberán ser segregados en forma segura mientras son entregados a la planta de producción o sitio de distribución.
- Deberán establecerse medidas de control especiales cuando la aprobación sea restringida para uso únicamente en mercados seleccionados.
- Si el material o producto de prueba era originalmente para venta, pero fue encontrado como inadecuado para su venta, se deberá llevar a cabo una investigación, misma que tendrá que ser documentada.
- Los materiales o producto que no sean para venta, o producto sobrante de las pruebas de mercado, deberá ser destruido tan pronto como sea posible después de decidirse que ya no será requerido. Dicha destrucción deberá ser reconciliada y documentada al 100%. Los registros de destrucción deberán ser recuperables. Estos registros deberán ser colocados con la demás documentación de los materiales de prueba.

#### 12.2.9 CONTROLES EN PROCESO

- Cuando sea necesario, se deberán establecer controles en proceso y planes de muestreo y análisis asociados para confirmar la finalización de una operación del proceso o asegurar cumplimiento con especificaciones a través de una corrida de producción.
- Todos los controles en proceso, incluyendo aquellos hechos en el área de producción por personal de producción, deberán ser realizados de acuerdo a los procedimientos aprobados por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad.
- Las especificaciones y límites de acción deberán ser establecidos y apoyados por estudios de desarrollo de proceso y de validación de procesos. También deberán ser consistentes con especificaciones finales de producto.
- Cuando sea necesario y cuando esté determinado por la validación del proceso, deberán establecerse los límites de tiempo para la finalización de cada fase de producción.
- Deberán especificarse instrucciones referentes a las acciones a tomar en caso de que el resultado caiga fuera de los rangos definidos.
- El muestreo en proceso deberá ser conducido utilizando procedimientos y técnicas diseñadas para prevenir la contaminación del material muestreado y del lote. Las muestras utilizadas para las pruebas de control en proceso no destructivas (Ej. muestras de variación de peso), no deberán ser regresadas al lote, si estas han sido removidas del área de procesamiento inmediata, por ejemplo a un laboratorio central de control en proceso.
- Todos los dispositivos de rechazo (Ej. verificadoras de peso, detectores de metales) deberán ser puestos a prueba o retos periódicamente durante las operaciones para asegurar su correcto funcionamiento y dichos retos deberán ser documentados.
- Los materiales rechazados en el proceso deberán ser identificados y controlados de acuerdo a un sistema definido.
- En caso de haber fallas en las pruebas de controles en proceso, deberán ser notificadas a la Gerencia de Aseguramiento de Calidad y deberán tomarse las acciones apropiadas.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá revisar los resultados de los controles en proceso y del análisis para verificar el cumplimiento con especificaciones y para identificar cualquier tendencia inusual previo a la liberación del producto terminado.
- Tanto la Gerencia de Aseguramiento de Calidad como la Gerencia de Producción deberán revisar periódicamente todos los controles en procesos críticos en caso de que surjan tendencias y para asegurar la aplicación de límites de acción adecuados al proceso.

#### 12.2.10 DESVIACIONES Y EXCEPCIÓN EN EL MANEJO

- Todas las plantas y compañías deberán establecer y seguir procedimientos que definan como serán evaluadas, explicadas y documentadas las desviaciones y las excepciones a las instrucciones de fabricación y procedimientos que puedan tener un impacto en la calidad del producto. Dichos procedimientos deberán incluir en forma global, la secuencia general de eventos en la investigación de desviaciones, la cual deberá ser documentada mediante un informe, indicando la causa raíz, evaluándose su impacto en la calidad del producto e incluyendo las acciones correctivas y preventivas. Asimismo se deberá indicar las responsabilidades para la toma de decisiones.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá dar la aprobación correspondiente para cada desviación, indicando que las acciones han sido identificadas, aceptadas y finalizadas en forma apropiada previo a la liberación del lote.
- Las desviaciones deberán ser revisadas y evaluadas por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad como parte del proceso de revisión periódica del producto para evaluar cualquier tendencia o cuestiones fundamentales que puedan requerir de la toma de acciones correctivas y/o preventivas adicionales o de alguna mejora al sistema o proceso para prevenir la recurrencia.

#### 12.2.11 CÁLCULO DEL RENDIMIENTO Y RECONCILIACIÓN

##### 12.2.11.1 Rendimiento

- Los rendimientos y porcentajes reales de los rendimientos esperados deberán ser determinados al concluir cada fase de fabricación de un producto.
- Los rendimientos esperados con sus rangos apropiados deberán ser establecidos con base en el rendimiento teórico y/o la información de fabricación.
- Las desviaciones al rango de rendimiento esperado deberán ser investigadas, explicadas y documentadas, para determinar tanto el destino del lote de fabricación y tomar acciones para minimizar la probabilidad de recurrencia.
- Los rangos de rendimiento esperados deberán ser definidos y revisados periódicamente para asegurar que estos aún son apropiados.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 12.2.11.2 Reconciliación

- La reconciliación deberá ser llevada a cabo en materiales y productos al final de cada fase de fabricación.
- A menos que haya un 100 % de verificación electrónica de las operaciones de etiquetado, la reconciliación deberá ser llevada a cabo en material de empaque impreso que lleve detalles específicos del lote.
- Deberán establecerse límites apropiados, basados en información histórica, mismos que deberán ser definidos y revisados periódicamente, para asegurar que estos aún son adecuados.
- Cuando se manejan sustancias o productos controlados, se deberá documentar en procedimientos escritos los requerimientos de la reconciliación y acciones a tomar en caso de ocurrir discrepancias.

#### 12.2.12 TENDENCIAS DE FABRICACIÓN

- La Gerencia de Producción deberá identificar, monitorear y revisar los parámetros clave de las operaciones de fabricación.
- La información a revisar, deberá ser definida en procedimientos y deberá cubrir procesamiento, empaque, información de monitoreo ambiental asociada, los valores de rendimiento y reconciliación y las operaciones de pruebas analíticas y en proceso.
- El periodo de revisión deberá estar definido y ser apropiado para la operación emprendida y para permitir el control.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad, deberá tomar acciones inmediatas para rectificar los problemas significativos en cuanto a calidad se refiere.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

### 13.0 MEJORA CONTINUA

#### 13.1 OBJETIVO

Asegurar que un punto fundamental es la mejora continua, tomando acciones tales como el establecimiento de un sistema de auto-inspecciones, acciones correctivas y preventivas, comunicación interna en cuanto a tendencias de calidad y cambios regulatorios, así como indicadores de desempeño en calidad para verificar el nivel de cumplimiento con el sistema de administración de la calidad, verificando que dichas acciones sean implantadas, estandarizadas, monitoreadas y revisadas de manera formal y periódica.

#### 13.2 CONTENIDO

##### 13.2.1 MANEJO, ORGANIZACIÓN E IMPLANTACIÓN DE LA MEJORA CONTINUA

- La mejora continua será parte fundamental del sistema de calidad para la fabricación y abastecimiento, y será responsabilidad de todas las áreas llevarla a cabo.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad con el apoyo de la Dirección de Operaciones y la Dirección General, deberán promover la efectividad del sistema de administración de la calidad a través de la definición de responsabilidad de, plan de calidad, organización y mejora de la calidad, comunicación interna, medición y monitoreo de productos y procesos, evaluaciones y auditorías.
- Tanto la Dirección General como la Dirección de Operaciones por conducto de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, deberán asegurar que todo el personal que labore dentro de la empresa sea entrenado para la aplicación de las herramientas y técnicas establecidas de mejora continua, de acuerdo con su función y posición dentro de la organización, como parte de su programa de capacitación.
- La Dirección de Operaciones por conducto de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, deberán proporcionar, el soporte, estrategias, guías y coordinación para las actividades a las diferentes áreas de la empresa, para el proceso de mejora continua.
- La metodología utilizada en el sistema de mejora continua deberá garantizar:
  1. Identificación de la razón de la mejora.
  2. Identificación de la situación vigente.
  3. Identificación de la causa raíz del problema.
  4. Identificación de posibles soluciones y la selección e implementación de la solución óptima.
  5. Identificación, documentación e implementación de cualquier cambio a proceso, formas de trabajo, procedimientos o equipo utilizando el correspondiente sistema de control de cambios.
  6. Cumplimiento de proveedores, contratistas, maquiladores y compañías licenciadas con el sistema de control de cambios establecido así como la notificación y

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

discusión de cualquier proyecto de mejora con la correspondiente aprobación de la empresa.

7. Verificación de la implementación y cumplimiento de la mejora y cuando aplique la cuantificación de los beneficios.
8. Utilización de herramientas y técnicas estadísticas (cuando aplique) para interpretar y verificar la información.
9. Estandarización del proceso de mejora y reemplazo del proceso anterior.
10. Evaluación del proyecto de mejora, registrando puntos clave surgidos durante la implementación y verificación de su posible aplicación en otras áreas de la organización.

### 13.2.2 AUTO- INSPECCIONES

- La gerencia de cada una de las áreas de operaciones y de todas las áreas de la compañía involucradas en la adquisición de insumos, fabricación, almacenamiento, distribución y venta de los productos abastecidos por la empresa instituirán un programa de auto-inspecciones.
- El personal que realice las auto-inspecciones deberá contar con conocimientos extensos en BPF's y del departamento específico, deberá recibir entrenamiento básico en técnicas de auditoría. Dichas auto-inspecciones se basaran en las políticas de calidad, Buenas Prácticas de Fabricación vigentes y estándares de calidad, procedimientos normalizados de operación y estándares de materiales y productos.
- La auto inspección deberá ser conducida en forma periódica asegurando la verificación sistemática de todos los aspectos de calidad críticos de cada departamento obteniéndose un reporte de la misma notificando al gerente encargado del área, mismo que dará seguimiento y supervisara las acciones correctivas y propuestas de mejora. Asimismo, el gerente del área realizara revisiones periódicas globales de los reportes de auto-inspección determinando recurrencia y problemas críticos y presentara resultados tanto positivos como negativos de manera periódica.

### 13.2.3 ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS

- La Gerencia de Aseguramiento de la Calidad asegurará la identificación de acciones correctivas y preventivas surgidas a partir de investigaciones realizadas por recuperación de producto del mercado (recalls), reclamaciones o quejas, de auditorías corporativas, regulatorias, auditorías internas o externas y auto-inspecciones, revisiones periódicas de la calidad, desviaciones y reportes, investigaciones realizadas por resultados fuera de especificación, revisiones de la administración, evaluación de riesgos y por cualquier otro proceso que requiere de investigación.

La Gerencia de Aseguramiento de Calidad establecerá que la metodología para la investigación y corrección de problemas considerará por lo menos:

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

1. Identificación de la no conformidad.
2. Evaluación de que tan crítica es la no conformidad.
3. Control de cualquier producto o material que pudiera verse afectado y evaluación del impacto en los lotes o sublotos de producto involucrado aunque no sea directamente.
4. Implementación de acciones correctivas inmediatas.
5. Investigación de la causa raíz de la no conformidad documentándola.
6. Determinación de la acción correctiva y/o preventiva considerando la causa raíz.
7. Registro de resultados surgidos de las acciones tomadas.
8. Evaluación de las acciones correctivas o preventivas.
9. Se realizarán monitoreos que aseguren la implementación efectiva y oportuna de las acciones preventivas o correctivas. Además, cualquier cambio resultante de las acciones preventivas o correctivas se reflejará en la actualización de los procedimientos involucrados.

#### 13.2.4 COMUNICACIÓN: REGULATORIA Y CALIDAD

- La Dirección de Operaciones por conducto de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad y el Responsable Sanitario asegurarán que la empresa tenga definidos tanto el proceso como los canales de comunicación adecuados para identificar y comunicar los nuevos requerimientos regulatorios que tienen impacto en la organización. Dicho proceso de comunicación cubrirá a proveedores, clientes, a la competencia y a las autoridades relevantes (SSA).
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad y el Responsable Sanitario y sus auxiliares serán los encargados de asegurar que los siguientes puntos sean notificados y/o evaluados y dictaminados por el personal adecuado:
  1. Cambios y mejoras propuestos en la regulación mexicana.
  2. Cambios y mejoras propuestos en farmacopeas.
  3. Nuevas tendencias o cambios regulatorios.
  4. Observaciones surgidas a partir de inspecciones regulatorias.
  5. Observaciones y cuestiones regulatorias surgidas en alguna otra planta o compañía que pudieran tener implicaciones en la empresa.
  6. Comparación del desempeño a partir de benchmarking con competidores externos o cualquier otra compañía de calidad clase mundial.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad será responsable de la reestructuración de propuestas y acciones a tomar con respecto a la información recibida.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con el Responsable Sanitario deberán especificar y designar al contacto para mantener comunicación con los clientes,

Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

autoridades regulatorias, cuerpos Farmacopéicos nacionales o regionales y foros o congresos industriales. Dicho contacto, será responsable de :

1. Transmitir la información al personal relevante en la empresa.
2. Establecer equipos de trabajo para que con base en un proyecto implementen acciones correctivas nuevas.
3. Mantenimiento de contactos con otras personas dentro de la industria y entidades regulatorias tales como la SSA.

### 13.2.5 INDICADORES DEL DESEMPEÑO DE LA CALIDAD

La Dirección de Operaciones por conducto de la Gerencia de Aseguramiento de la Calidad establecerá monitoreos de rutina a los indicadores de desempeño en calidad y cumplimiento, derivados de las estrategias del negocio. Dichos indicadores deberán evaluar:

1. Desempeño de proveedores
  2. Desempeño de procesos  
(No solo proceso de fabricación, sino todo tipo de procesos, tales como emitir una nota de venta, una facturación, etc.)
  3. Calidad del producto
  4. Cumplimiento con Buenas Prácticas de Fabricación y las Políticas de Calidad de la compañía.
  5. Desempeño durante la distribución y transporte.
- La Dirección de Operaciones evaluará los indicadores de desempeño en calidad y junto con todas las Gerencias de Operaciones identificará e implementará los requerimientos para promover el desempeño.
- Los indicadores de desempeño en calidad y cumplimiento relevantes serán mensualmente revisadas por el Director de Operaciones, Director General y la Dirección de Calidad Corporativa. Asimismo se dará el seguimiento correspondiente en cuanto a acciones correctivas y preventivas y actividades de mejora continua verificando su efectividad.

### 13.2.6 REVISIÓN DE LA MEJORA CONTINUA POR PARTE DE LA ADMINISTRACIÓN

- Tanto la Dirección General como la Dirección de Operaciones deberán realizar una revisión de los resultados generados por las actividades de mejora continua verificando así su efectividad y existencia. Las conclusiones de dicha revisión deberán ser registradas.
- La Dirección General junto con la Dirección de Operaciones informaran a todo el personal que labora en la empresa sobre las iniciativas de mejora continua y su estatus.

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 14.0 PLANES DE EMERGENCIA

##### 14.1 OBJETIVO

Establecer las acciones para prevenir (tales como codificación, sellos de antifalsificación y seguros contra niños) o proceder (recuperación del mercado, reclamaciones, efectos adversos) en caso de presentarse situaciones de emergencia, señalando responsabilidades, organismos corporativos a quien recurrir y/o notificar y el monitoreo y seguimiento que debe mantenerse por parte de todo el personal de la empresa.

##### 14.2 CONTENIDO

###### 14.2.1 ANTIFALSIFICACIÓN

La Gerencia de Aseguramiento de Calidad establecerá procedimientos para prevenir y detectar incidentes de falsificación, considerando que:

1. Los productos cuenten con características que dificulten su copia y faciliten la detección de falsificación.
2. Evaluación del riesgo de falsificación en el mercado local.
3. En el caso de producto de exportación, aseguramiento de los mercados a abastecer donde los riesgos de falsificación son altos, tomando las medidas necesarias en cuanto a los requerimientos del empaque de acuerdo con dicho mercado.
4. Las quejas y otros incidentes donde exista sospecha de falsificación de los productos deberán ser investigados y registrados, tomando las acciones correspondientes.
5. Mantenimiento de comunicación e inclusión de medidas de prevención y control con todos los proveedores de material o componentes de empaque de la empresa.
6. Cuando sea detectada falsificación o reutilización de productos, las acciones a tomar se llevaran a cabo en forma rápida y eficaz.
7. Cualquier incidente donde se sospeche que exista una falsificación o comercio ilegal de los productos fabricados en la planta, se realizara la notificación correspondiente al Departamento de Calidad Corporativo (si existe) o al Director de Operaciones.
8. La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá proporcionar una muestra del producto del cual se sospecha es falsificado al centro de investigación correspondiente para su evaluación exactamente en las condiciones en que se recibe.
9. La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que se revisa que por lo menos exista una característica de antifalsificación en uno de los materiales de empaque de cada producto para cada mercado abastecido, que lo identifique como autentico, y cuando exista un alto riesgo de encontrar falsificaciones en los productos, es necesario incluir características de antifalsificación en el empaque primario o en la etiqueta.
10. La Gerencia de Logística y Exportaciones por conducto de la Gerencia del Almacén de Insumos y también las áreas de producción, asegurarán el almacenamiento de todo el material de empaque impreso al igual que las herramientas, sellos de impresión que identifiquen los productos, componentes o materiales de empaque, en una zona específica para ellos, y solo personal autorizado tiene acceso a ella.



Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

11. La Gerencia de Logística y Exportaciones por conducto de la Gerencia del almacén de Insumos junto con la Gerencia del Almacén de Producto Terminado, el departamento de Protección Ambiental, y la Gerencia de Aseguramiento de Calidad se deberán asegurar de que cualquier muestra, producto rechazado, materiales de empaque rechazados, sellos de impresión obsoletos o repetidos, maquinaria, partes de maquinaria o herramientas sean destruidas o desechadas de tal manera que no puedan ser reutilizados o se les de un uso no autorizado.

#### 14.2.2 USO DE ETIQUETA DE SEGURIDAD “TAMPER” (TAMPER EVIDENCE)

- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá asegurar que todos los productos comercializados por la empresa tengan uno o mas indicadores de sellado o antiviolación cuya ausencia o ruptura demuestre en forma clara y detectable la apertura o violación del producto.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad se asegurará que los productos con riesgo de ser adulterado, por ejemplo cápsulas; o reutilizados, por ejemplo viales y jeringas predosificadas; presenten tamper en su contenedor inmediato. En el caso de productos cuyo empaque primario se encuentre sellado (Ej. Ampolletas), se hará uso de tamper en su empaque secundario, dependiendo del mercado a abastecer.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad inspeccionará que los productos a granel, semiterminados y principios activos y materia prima, que son recibidos de otras plantas y/o contratistas, cuenten con tamper o sello de seguridad (según aplique) para poder ser aceptados.
- La Gerencia de Aseguramiento de Calidad se encargará de definir las características del tamper para cada producto según su respectivo Acuerdo Técnico de Abastecimiento.

#### 14.2.3 EMPAQUE PRIMARIO A PRUEBA DE NIÑOS

La Gerencia de Aseguramiento de Calidad y las Direcciones de Mercadotecnia deberán considerar la necesidad del uso de empaques primarios y empaques en general para todas las formas farmacéuticas basándose en la evaluación del riesgo asociado con el uso accidental, y a su vez cumplirá con las regulaciones locales de los mercados a abastecer que establecerán el uso de este tipo de aditamentos.

#### 14.2.4 IDENTIFICACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

La Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia de Producción, asegurará que todas las formas farmacéuticas sólidas con la excepción de producto licenciado llevan un código de identificación de acuerdo a lo estipulado por la compañía.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de ____
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

#### 14.2.4.1 Nuevos Productos.

Toda forma farmacéutica sólida nueva fabricada por la empresa será visiblemente identificable y cada producto en específico, forma de dosificación y concentración tendrá su propia combinación de rasgos característicos.

#### 14.2.4.2 Productos existentes

Cuando un formato existente de un producto se encuentre repetido o no se diferencie de otro producto claramente, se procederá a cambiar el formato de una de las dos formas farmacéuticas y en caso de efectuarse algún cambio en la codificación o color de formas farmacéuticas sólidas, este deberá ser aprobado por las áreas de marketing, las Gerencias de Producción, Aseguramiento de Calidad y la SSA.

Los productos que se encuentran claramente identificados no necesitarán ser cambiados.

Solamente se podrán realizar cambios en la codificación de formas farmacéuticas sólidas existentes por:

- Razones regulatorias (SSA)
- Existencia de un fuerte beneficio en cuanto a calidad, eficiencia o económico.
- Existe un fuerte beneficio de marketing
- Necesidad corporativa de cambiar el diseño.

#### 14.2.4.3 Codificación

Jamás se podrá reutilizar un código obsoleto para otro producto o concentración diferente, aunque el producto o concentración inicial haya sido discontinuado.

#### 14.2.5 RECUPERACIÓN DE PRODUCTO DEL MERCADO (RECALL)

La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que cuenta con procedimientos de manejo de reclamaciones, fallas en estabildades y demás eventos de calidad, mismos que garantizan la resolución efectiva y oportuna de todos estos incidentes.

La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que existe un procedimiento que define responsabilidades y acciones a tomar cuando exista la necesidad de llevar a cabo la recuperación del mercado, tomando en cuenta:

- Evaluación de la necesidad de una recuperación del mercado.
- Comunicación con los grupos corporativos (si procede).
- Identificación y localización del producto implicado en el recall incluyendo muestras médicas.
- Notificación a la SSA.
- Evaluación de la efectividad del recall.
- Investigación de la causa del recall e implementación de acciones correctivas.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

g) Investigación y notificación de eventos adversos asociados con el recall.

- Los criterios a partir de los cuales será necesaria la recuperación de producto embarcado serán:
  1. Si existe evidencia de que el producto afecta la salud del paciente.
  2. Si la SSA así lo dispone.
  3. Si el producto no cumple con registros.
- Cuando exista la necesidad de retirar y recuperar un producto embarcado, se formará un comité con el personal relevante.
- En caso de determinarse que el incidente es más complejo y existieran implicaciones médicas, la responsabilidad para evaluar la necesidad del recall recaerá en la empresa y todas las compañías implicadas en el mismo.
- Dado el caso de que el recall involucre poner en riesgo la vida humana, la recuperación de producto deberá realizarse inmediatamente, es responsabilidad de la empresa recuperar el producto.
- Cuando la empresa lleve a cabo una recuperación de producto, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad junto con la Gerencia del Almacén de Producto Terminado garantizarán que se lleve el registro de recepción, origen, cantidad del producto recuperado, asimismo garantizan el resguardo del mismo mientras se realiza la investigación indicando la cantidad de producto recolectado del mercado.
- Toda actualización al procedimiento de Recuperación de Producto del Mercado (Recalls), será sometida a un estricto control de cambios y deberá comunicarse a todo el personal relevante.

#### 14.2.6 EVENTOS ADVERSOS

La Gerencia de Aseguramiento de Calidad se encargará del manejo de reclamaciones de clientes externos y detectará si la misma involucra un efecto adverso.

La Gerencia de Aseguramiento de Calidad deberá encargarse de informar a los contratistas y/o maquiladores en caso de detectar algún evento adverso relacionado con un producto fabricado por la empresa.

#### 14.2.7 RECLAMACIONES

La Gerencia de Aseguramiento de Calidad asegurará que todas las reclamaciones en relación con la calidad de los productos sean registradas, investigadas y evaluadas oportunamente, tomando acciones correctivas y preventivas.

El procedimiento de reclamaciones engloba y define:

- a) Motivo o causa de la reclamación
- b) Quien es la persona a la cual deben dirigirse las reclamaciones

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

- c) Análisis de las muestras y la información proporcionada
  - d) Acciones a tomar de acuerdo a los diferentes tipos de reclamaciones.
  - e) Consideración de la evaluación de los diferentes lotes involucrados
  - f) Consideración de un posible retiro del mercado (recall) de los lotes afectados
  - g) Consideración de realizar un reporte de un evento médico adverso.
  - h) La investigación de una posible falsificación.
  - i) La metodología para documentar, investigar, dictaminar y registrar reclamaciones.
  - j) El o los criterios de cierre de una reclamación.
  - k) Consideración de una respuesta oportuna al cliente que realiza la reclamación.
- En caso de que la reclamación represente un problema grave o relevante, la Gerencia de Aseguramiento de Calidad informara inmediatamente a la SSA.
  - Todo el personal que pudiera recibir reclamaciones ya sea de Aseguramiento de Calidad como personal de ventas, recepcionistas y operadoras telefónicas deberán saber a quien canalizarlas recibiendo un entrenamiento adecuado sobre el tema.
  - La Gerencia de Aseguramiento de Calidad dará el seguimiento correspondiente y garantizará que todas las reclamaciones son atendidas.

#### 14.2.8 NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES

Los siguientes tipos de eventos deberán ser notificados oportunamente a la organización:

1. Recuperación de productos del mercado.
2. Eventos de calidad reportados a la SSA o a los medios de comunicación
3. Inspecciones regulatorias y acuerdos con inspectores
4. Incidentes de falsificación
5. Reclamaciones relevantes
6. Cuestiones de calidad surgidas a partir de las autoridades regulatorias(SSA) que involucren las especificaciones y estándares de los productos comercializados
7. Observaciones o variaciones significativas surgidas a partir de la revisión periódica de la calidad del producto
8. Incidentes o fallas de calidad que den como resultado un recall.
9. Eventos que pongan en riesgo productos o instalaciones.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 15.0 CONCLUSIONES

1. El presente trabajo muestra los criterios generales para la elaboración de un Manual de Calidad para la Industria Farmacéutica basados en las Buenas Prácticas de Fabricación en conjunción con las normas ISO 9000 vigentes, por lo que la información que aquí se presenta es descriptiva, concisa y completa.
2. Esta propuesta de Manual de Calidad puede ser adaptada a las características propias de cada empresa y ser un documento de referencia para todos los que laboran en una empresa farmacéutica y también hacerla del conocimiento de clientes que soliciten conocer la organización y el Sistema de Calidad de la misma.
3. Aunque no existe una estructura o formato definido para un manual de calidad, el presente trabajo trata de comunicar la política de calidad, los objetivos y los procedimientos documentados que enfoquen a la organización de manera exacta, completa y concisa, tratando de armonizar las secciones del manual con respecto a los elementos de calidad de la norma que rige el Sistema de Calidad,
4. Previo a su emisión este documento debe ser sujeto a una revisión por el personal responsable de asegurar la exactitud, claridad, adecuación y estructura. Además los usuarios deben tener la oportunidad para evaluar y comentar la facilidad de uso del documento. La liberación del Manual de Calidad debe ser aprobada por la administración responsable de su implantación. Cada copia debe llevar evidencias de esta autorización de liberación. Son aceptables los métodos electrónicos u otros de liberación del manual, si la evidencia de aprobación es retenida.
5. Se debe entender que no todas las empresas farmacéuticas tienen las mismas direcciones, por lo que hay algunas actividades que pueden realizar otras dependiendo de la estructura organizacional siendo esto mas común en compañías nacionales.
6. En resumen este documento presenta a grandes rasgos el sistema y control de calidad utilizados en una empresa, así como los métodos usados para asegurar la calidad de sus productos

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 16.0 Glosario

**Acabado sanitario.** Terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

**Acondicionamiento.** Son las operaciones por las que un producto a granel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado.

**Agua residual de la industria farmacéutica.** Agua descargada resultante de las actividades relacionadas con la fabricación de medicamentos.

**Area.** Cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

**Area aséptica.** Zona comprendida dentro de una área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites preestablecidos.

**Area crítica aséptica.** Zona dentro del área aséptica en la cual el producto, los recipientes y/o los dispositivos de cierre esterilizados, están expuestos al medio ambiente.

**Area limpia.** Area diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

**Aseguramiento de calidad.** Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

**Biocarga.** Concentración de UFC presentes en un elemento determinado.

**Bioterio.** Area especializada en el mantenimiento, control y/o reproducción de diversas especies de animales destinadas para la realización de pruebas de laboratorio.

**Buenas prácticas de fabricación.** Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

**Calidad.** Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

**Calificación.** Evaluación de las características de los elementos del proceso.

**Calibración.** Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

**Concentración.** Cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso / peso, peso / volumen o unidad de dosis / volumen.

**Contaminación.** Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

**Contaminación cruzada.** Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.

**Retención temporal.** Los productos, materias primas o materiales de acondicionamiento se retienen temporalmente, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones de calidad establecidas y la regulación correspondiente.

**Documento maestro.** Documento autorizado que contiene la información para controlar las operaciones, proceso y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

**Envase primario.** Es aquel que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y que está en contacto directo con él.

**Envase secundario.** Envase dentro del cual se coloca el envase primario.

**Especificación.** Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

**Etiqueta.** Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles.

**Expediente legal.** Conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y cumple con las normas vigentes de la Secretaría de Salud.

**Expediente maestro.** Conjunto de documentos que proporcionan la información necesaria para la fabricación de un medicamento.

**Fabricación.** Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

**FDA (Food and Drug Administration).** Administración de fármacos y medicamentos.

**Fármaco.** Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Nombre de la Compañía & Logo)

TÍTULO:	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
MANUAL DE CALIDAD	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

**Inactivación.** Acción de transformar la actividad química / biológica de los residuos medicamentosos inutilizándolos para su uso farmacéutico.

**Lote.** Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

**Materia prima.** Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos.

**Medicamento.** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

**Número de lote.** Combinación alfanumérica que identifica específicamente un lote.

**Orden de producción.** Copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para la producción de un lote de medicamento.

**Orden de acondicionamiento.** Copia de la fórmula maestra de acondicionamiento a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para el acondicionamiento de un lote de medicamento.

**Partículas viables.** Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

**Principio activo.** Ver fármaco.

**Procedimiento normalizado de operación.** Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

**Producto.** Es el resultado de un proceso específico.

**Producto a granel.** Producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.

**Producto intermedio.** Material parcialmente procesado que será sometido a etapas posteriores de producción antes de convertirse en producto a granel.

**Producto terminado.** Medicamento en su presentación final.

**Pureza.** Grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños.



Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

**Rastreabilidad.** Capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

**Recall.** Retiro de producto del mercado por no cumplir con especificaciones

**Rendimiento final.** Cantidad de producto terminado obtenido al final del proceso de fabricación.

**Rendimiento teórico.** Cantidad de producto que será obtenida a través de un proceso.

**Retiro de producto farmacéutico.** Acción de recoger un producto del mercado (Ver Recall).

**Sistemas críticos.** Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.

**Surtido.** Entrega de materias primas, producto intermedio, producto a granel y/o materiales.

**Tamper Evidence.** Etiqueta de seguridad

**Validación.** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. __ de __
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 17.0 APENDICE

Partes que conforman un PNO:

Encabezado; Consta de nombre de la organización, logotipo de la empresa, n° de procedimiento, vigencia, título del procedimiento, elaborado por.

Pie de pagina; Contiene firmas de revisado y aprobado por con fecha

También se debe incluir:

Objetivo, alcance, responsabilidades, referencias, definiciones, metodología o procedimiento, registros de entrenamiento, modificaciones y sugerencias de cambio, lista de distribución.

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

## 18.0 **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Colunga C. Administración para la calidad. México: Editorial. Panorama S.A. de C.V., 1995: 164.
2. Laudayer G. La certificación ISO 9000, un motor para la calidad. 2da. Reimpresión. México: Editorial. Continental S.A. de C.V., 1996: 195.
3. Linnell, E. Implementing Today's World Quality Standards. The ISO 9000 Series, HAS H. Silver and Associates, Inc, England, 1996: 48.
4. Lyonnet P. Los métodos de la calidad total. Ediciones Díaz Santos, Madrid, 1989: 213.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Diario Oficial. México. Julio 1998.
6. Anastasi, M. Control de calidad. Lima: Editorial AGUILAR, 1992: 75-78.
7. Bamnet, J. Control de la calidad. Barcelona España: Editorial Fontanella, 1991: 45-46.
8. Bryant J. C. Control de calidad. México: Editorial Pax, 1998: 75.
9. Castellano, Ma. Calidad Total. México: Editorial La prensa médica, 1998.
10. Águila S. Control de la calidad. México: Editorial Minerva, 1997: 45-50.
11. Norma Mexicana IMNC, Directrices para desarrollar manuales de calidad, NMX-CC-018. IMNC Instituto Mexicano de Normalización y Certificación, 1995: 11-14.
12. Murphy Raymond J. Implementing ISO 9000-2000 Based Quality Management System, ABS Consulting Government Institutes Rockville, MD Maryland USA 2002; Apendice B.
13. Hoyle, D. ISO 9000, Quality Systems Handbook, Ed. Butterworth-Henemann, segunda edición, Inglaterra 1994, 493
14. NC 26-211 Buenas Practicas de Producción Farmacéutica, Comité Estatal de Normalización, Ministerio de Salud Publica, Cuba, 49

Nombre de la Compañía & Logo)

TITULO:  MANUAL DE CALIDAD	Preparado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Vigente a partir de:	Pág. ___ de ___
	Revisado por / fecha:	Aprobado por / fecha:	Revisión No.	Sección No.
Aplicación: Esta sección es aplicable para ( Nombre de la Compañía) operaciones				

15. NC 26-212 Buenas Practicas de Laboratorio, Comité Estatal de Normalización, Ministerio de Salud Publica de Cuba, 3-4
16. Ortiz Vilar S. Deben las Compañías Farmacéuticas considerar obtener la certificación ISO 9000?, Informaceutico, Vol. 2, No 4, Nov-Dic, 35-41
17. Rothery, B. ISO 9000, Tr Alejandra Medrano Pizarro, Ed Panorama S. A De C.V, Segunda edición, México, 281
18. Russ Russo, C.W., 12 Rules To Make Your ISO 9000Documentation Simple and Easy to Use, Quality Progress, Vol. 30, No 3 Marzo 51-53
19. s.a. Administración de la calidad y elementos del sistema de calidad(ISO 9004) segunda parte, Revista Mexicana de ciencias Farmacéuticas, Vol. 25, No. 6, Febrero-Marzo 1995, 36-43
20. s.a. Propuesta de modificaciones a las CGMP Farmacéuticas, (parte 1), Departamento de Salud y Servicios Humanos, Food And Drug Administration, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 28, No. 1, Enero-Febrero, 1997, 32-36
21. Struebing, L. Quality 1 on 1. A New Game Play, Quality Progress, Enero, 43-50
22. Stebbing, L., Aseguramiento de la Calidad, El camino de la Eficiencia y la Competitividad, Tr Julio Coro Pando, Compañía Editorial Continental S.A de C.V, Tercera reimpresión, México 1996, 272
23. Voehl, F: Jackson, P. Ashton, ISO 9000. Guía de instrumentación para pequeñas y medianas empresas, Editorial McGraw Hill, México 1997, 259