



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA  
"CONTROL DE CAMBIOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA"

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:  
MIRIAM ROCIO QUEZADA LARA



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

MÉXICO, D.F.

2005



m. 343/25



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.

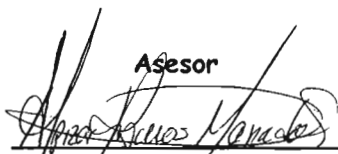
**Jurado asignado**

<b>Presidente Prof.</b>	Georgina Margarita Maya Ruiz
<b>Vocal Prof.</b>	María del Socorro Alpizar Ramos
<b>Secretario Prof.</b>	Pedro Salvador Valadez Eslava
<b>1er Sup. Prof.</b>	Raúl Lugo Villegas
<b>2° Sup. Prof.</b>	Zoila Nieto Villalobos

**Sitio en donde se desarrolló el tema:**

Facultad de Química, Edificio D.

**Asesor**



M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

**Sustentate**



Miriam Rocio Quezada Lara

---

---

A mis Padres y hermanos

Gracias por su apoyo.

Con cariño, Miriam

A todas aquellas personas  
que con sus conocimientos y  
experiencias influyeron en mi  
crecimiento tanto en mi vida escolar,  
laborar y personal.

Gracias

---

---

---

---

## ÍNDICE

	Pág.
CAPÍTULO 1. Introducción.....	2
CAPÍTULO 2. Objetivos.....	3
CAPÍTULO 3. Generalidades.....	4
3.1 Cambio.....	4
3.2 Clasificación de Cambios.....	5
3.3 Control de Cambios.....	7
3.4 Sistema de Control de Cambios.....	7
CAPÍTULO 4. Importancia del Control de Cambios.....	8
4.1 Parte Regulatoria.....	8
4.2 Como Sistema de Mejora.....	18
CAPÍTULO 5. Sistema de Control de Cambios.....	20
5.1 Flujo del Sistema de Control de Cambios.....	20
CAPÍTULO 6. Discusión de datos.....	24
CAPÍTULO 7. Conclusiones.....	26
ANEXO 1.....	27
Formato de Control de Cambios	
Ejemplo de un Control de Cambios	
ANEXO 2.....	36
Tabla de modificaciones FEUM 8ª edición	
Referencias Bibliográficas.....	38

---

---

---

---

## 1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día la industria farmacéutica busca ampliamente el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para asegurar la calidad de sus productos; esto como parte del crecimiento que está teniendo la industria farmacéutica en un mundo globalizado.

Viéndose en la necesidad de actualizarse constantemente y homologar en lo más posible sus Sistemas de Calidad con los del resto del mundo, a fin de que durante la comercialización de sus productos en diferentes países del mundo, estos cumplan con cada uno de los requisitos solicitados.

Por ello se está enfocando en la implantación de sistemas que cumplan con las normas de BPF nacionales e internacionales y que a su vez sean compatibles con el Sistema de Calidad implantado en cada una de las organizaciones.

Como parte de Sistema de Calidad se encuentra el "Control de Cambios", que tiene como función contar con toda la documentación necesaria para garantizar que un cambio a sido implementado después de la evaluación previa de su impacto, asegurando que no va a tener un efecto negativo en la calidad final del producto y que todo esto ha sido realizado conforme a las BPF.

---

---

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo General

En este trabajo se mostrará la importancia que tiene el control de cambios dentro de la industria farmacéutica, y de contar con un Sistema de Control de Cambios como parte del Sistema de Calidad.

### Objetivos Específicos

- Se revisarán diferentes normas en las cuales se hace énfasis de la importancia que tiene la adecuada documentación de cualquier cambio realizado, y se compararán con el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003; a fin de determinar cual es el seguimiento en la actualización en este punto.
- Se propondrá un flujo de un sistema de control de cambios tomando en cuenta diferentes marcos regulatorios.

---

---

### 3. GENERALIDADES

#### 3.1 Cambio

Un cambio es toda modificación a algún parámetro en producción, materias primas, material de empaque, equipos, procesos, formulación, etiquetas, instalaciones, sistemas computarizados, especificaciones de producto, sistemas críticos, documentación, etc.

Estos cambios pueden ser de diferente magnitud teniendo un mayor o menor impacto en la calidad del producto ya sea durante su fabricación o almacenamiento.

Estos deben ser evaluados para asegurar que el producto conserve su identidad, pureza, potencia, concentración e inocuidad y cuales quiera de otras propiedades químicas, físicas, y biológicas o del proceso de fabricación que influye en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Así mismo este se evalúa para asegurar que no se ha perdido el estado de validación de un sistema, equipo y/o proceso involucrado en la fabricación de un producto, para obtenerlo de forma consistente conforme a las BPF y las especificaciones de calidad establecidas.

Un cambio puede generarse como resultado de la optimización de un proceso, un requerimiento regulatorio (actualización de normas nacionales o internacionales), la transferencia de un proceso de fabricación, la transferencia de un método analítico, una observación de auditoría, como parte de un programa de mejora (adquisición de instrumentos o equipos nuevos, actualización de las presentaciones de los productos o por desviaciones frecuentes), debido al análisis de las tendencias obtenidas de la revisión anual de producto, etc.



---

---

### 3.2 Clasificación de Cambios

Los cambios pueden clasificarse en:

- Cambio Permanente, cambio planificado con la intención de mantener el cambio por un periodo finito de tiempo.
- Cambio Temporal, cambio realizado por un periodo de tiempo en orden de continuar con el proceso de manufactura o como parte de una actividad/proyecto especial.
- Cambio de emergencia, cambio que se tiene que realizar tan pronto sea posible en algunos casos sin la evaluación y autorización previa, para evitar que se dañe un equipo, producto, ambiente o seguridad del personal.

Estos cambios pueden ser implementados de una forma planeada o no planeada en cuyo caso son considerados como desviaciones.

Un cambio no planeado o desviación se considera como el no cumplimiento de las especificaciones establecidas, para este caso se considera como un sistema aparte para su documentación y seguimiento.

Teniendo así una gran variedad de cambios los cuales tienen niveles diferentes de impacto sobre la calidad del producto y cada uno debe ser evaluado de una forma específica y por cada una de las áreas involucradas y/o instancias regulatorias si así lo requiere, y teniendo toda la documentación que soporte el cambio y su impacto.

Los cambios se clasifican en dos categorías generales:

- Cambio mayor: potencialmente puede impactar la calidad, eficacia, pureza y potencia de un producto.
- Cambio menor: no impacta la calidad, eficacia, pureza y potencia de un producto.

---

---

Los cambios también pueden establecerse como:

- Cambios que no tendrán impacto detectable en la calidad (potencia, identidad, pureza, concentración, eficacia y seguridad) de un producto. Son cambios que no requieren modificación en la documentación química y farmacéutica registrada o cambios de edición, que no deben ser notificados previos a su implementación. En estos casos solo es necesario su documentación dentro del reporte anual del producto. modificación de las diluciones de en una prueba sin modificar la concentración final, eliminación o disminución de un componente que afecte el color o sabor del producto, etc.
- Cambios que podrían tener impacto significativo en la calidad (potencia, identidad, pureza, concentración, eficacia y seguridad) de un producto. Son cambios que pueden o no afectar los registros químicos y farmacéuticos y por lo tanto pueden o no necesitar actividades regulatorias. En estos casos solo es necesario su documentación dentro del reporte anual del producto. Ejemplos: cambio de ubicación de un equipo dentro de del mismo campo ó área, cambio en el grado técnico de un excipiente, cambio durante el proceso del tiempo y velocidad de mezclar fuera de los que fueron calificados, cambios en diseño del equipo o principio de operación, cambio en las cantidades de los excipientes mas allá de los permitidos, etc.
- Cambios que muy probablemente podrían tener un impacto significativo en la calidad (potencia, identidad, pureza, concentración, eficacia y seguridad) de un producto. Son cambios que afectan los registros químicos y farmacéuticos, requiriendo siempre la autorización de las instancias regulatorias previa a su implementación. Ejemplos: cambios de

---

---

excipientes; cuantitativos o cualitativos, ubicación de un equipo a otra planta o campo, cambios al tipo de proceso (cambio de granulación vía húmeda a compresión directa), etc.

### **3.3 Control de Cambios**

El control de cambios es un sistema de características prospectivas siendo un conjunto de procedimientos formales y documentados que define los pasos que deben seguirse para modificar documentos, materias primas, materiales de empaque, procesos de fabricación, especificaciones, etc., en los cuales se describan el flujo de : revisión, justificación, documentación, aprobación e implementación, incluyendo el papeleo, los sistemas de seguimiento y los niveles de aprobación necesarios para la autorización de los cambios. Esto se realiza a través de un grupo de representantes de una compañía que revisan los cambios propuestos y evalúan los efectos potenciales de este, asegurando que no tenga efectos adversos en la fabricación de los productos; muchos sistemas de control de cambios los denominan Consejo de Control de Cambios (CCB) responsable de la aprobación y rechazo de las solicitudes de cambio. Las responsabilidades y autoridad de un CCB son acordadas y definidas por las autoridades clave de la empresa.

### **3.4 Sistema de Control de Cambios**

La necesidad de que una compañía cuente con un sistema de control de cambios radica en dos puntos esenciales:

- Asegurar que los cambios no se ejecuten sin la evaluación previa por aseguramiento de la calidad y los departamentos afectados, enfocándose en definir la causa e impacto de este, su correcta documentación y seguimiento; para mantener las condiciones de validación de los procesos o sistemas.
- Como parte de requisitos regulatorios y/o corporativos.

---

---

#### 4. IMPORTANCIA DEL CONTROL DE CAMBIOS

##### 4.1 Parte Regulatoria

Dentro de la industria farmacéutica el control de cambios es de gran importancia, al ser una industria donde las condiciones y especificaciones de fabricación son rigurosamente controladas a fin de cumplir con los estándares de calidad establecidos. Y que por normatividad toda actividad realizada tiene que ser documentada conforme a procedimientos, partiendo de procesos validados, para asegurar que son reproducibles y consistentes en la obtención de un producto de calidad.

A continuación se presentan referencias en las que se hace énfasis en los cambios:

En el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003. Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, ya se incluye un capítulo exclusivo para el control de cambios, donde se menciona:

##### Capítulo 15. Control de Cambios

15.1 Debe existir un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que impactan a la fabricación y calidad del producto. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones.

15.2 Debe conformarse un Comité Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas por cada cambio que evalúe y dictamine el cambio propuesto.

15.3 Debe existir un PNO que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en materias primas, y materiales de envase (cambio de fabricante), especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos, y sistemas de cómputo.

15.4 Todos los cambios deben ser aprobados por el responsable de la unidad de calidad.

---

---

Se menciona también en el Capítulo 7. Documentación

#### 7.4 Documentación Operativa

7.4.1.8. Se debe contar con un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) el manejo de control de cambios

En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Octava edición.

En la parte de características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario.

En el punto 6. Modificaciones, se mencionan las modificaciones que se pueden realizar durante la obtención de un producto y la información que se requiere para demostrar el cumplimiento de las condiciones de registro: pruebas de estabilidad, estudios de intercambiabilidad y documentos. (Ver anexo2)

Las modificaciones que se consideran son las siguientes:

- En los componentes o la composición de la fórmula (sin cambios en la forma farmacéutica, ni en el fármaco)
- De sitio de fabricación
- En el tamaño de lote
- En la fabricación
- En el fármaco
- En la indicación terapéutica
- En el sistema contenedor-cierre
- En el etiquetado o en la información para prescribir
- En el plazo de caducidad, y demás modificaciones relacionadas.

---

---

Describiendo tres niveles de modificaciones:

Nivel 1 (menor), ejemplos:

- Eliminación parcial o total de un componente que afecta el color o sabor del medicamento.
- Cambio del ingrediente de la tinta para impresión sobre el medicamento por otro ingrediente aprobado.
- Cambio en el sitio de fabricación dentro de las mismas instalaciones, con el mismo equipo, PNOs, condiciones ambientales y controles (remodelación de la instalación, adición de otra área, etc.).
- Cambio de un equipo a otro equivalente.
- Cambios en los parámetros del proceso, tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación dentro de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.
- Cambio en el tamaño del sistema-contenedor cierre fuera del rango probado y aprobado.
- Adición o cambio de un componente para aumentar la protección dentro del mismo sistema (adición o cambio de un desecante, del sello de la tapa).

Nivel 2 (moderada), ejemplo:

- Cambios en aditivos, expresados como porcentaje (p/p) del total de la formulación: diluyente +/-10%, desintegrante (almidón +/-6%, otro +/-2%), aglutinante +/-1%, lubricante (estearato de magnesio o calcio +/-0.5%, otro +/-2%), deslizante (talco +/-2%, otro +/-0.2%), recubrimiento en película +/-2%.
- Cambio en el tamaño del lote de mas de 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos, donde: el equipo de fabricación es del mismo diseño y principio de

---

---

operación, el lote se fabrica cumpliendo las BPF y se utilizan los mismos PNOs y controles, así como las mismas formulaciones y procedimientos de manufactura.

- Cambio a un equipo de diferente diseño y/o diferente principio de operación (no equivalente).
- Cambio del sitio de fabricación a una instalación contigua o entre instalaciones adyacentes utilizando el mismo equipo, procesos de manufactura, PNOs, condiciones ambientales y controles. La nueva instalación debe cumplir con las BPF.
- Cambio del fabricante del sistema contenedor -cierre.

Nivel 3 (mayor), ejemplo:

- Cualquier cambio cualitativo y cuantitativo en los aditivos, en un producto conteniendo un rango terapéutico estrecho.
- Cambios en el tipo de proceso, tal como de granulación húmeda a compresión directa de un polvo seco.
- Cambio del sitio de manufactura a otra instalación del mismo fabricante o cambio de fabricante: el proceso de manufactura difiere del original. La nueva instalación no ha recibido verificación de cumplimiento de las BPF los últimos dos años.
- Cambio en los límites de especificación de los parámetros de calidad (principalmente en el perfil de impurezas) y de métodos analíticos.
- Cambio en el proceso de obtención del fármaco (cambio de disolventes, cambio en la ruta de producción o síntesis).
- Cambio del contenedor-cierre (tipo de componentes del aluminio o plástico, del sello, del desecante, del dosificador).

---

---

En el CFR 21 Title 21- Food and Drugs

Subchapter C -Drugs: General. Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals

Subparte D -- Equipo. Sec. 211.68 Equipo automático, mecánico y electrónico.

(b) Los controles apropiados serán ejercitados sobre la computadora o los sistemas relacionados para asegurar que los cambios en los expedientes maestros de producción y de control u otros expedientes son iniciados solamente por el personal autorizado. El ingreso o salida en computadoras o de sistemas relacionados de fórmulas u otros registros o datos serán comprobados para saber si hay exactitud. El grado y la frecuencia de la verificación del ingreso/salida serán basados en la complejidad y la confiabilidad de la computadora o del sistema relacionado. Un archivo de reserva de los datos incorporados en la computadora o el sistema relacionado será mantenido excepto donde ciertos datos, por ejemplo los cálculos realizados en la conexión con análisis del laboratorio, son eliminados por la automatización u otros procesos automatizados. En tales casos un registro escrito del programa será mantenido junto con datos apropiados de la validación. Sistemas de la copia dura o alternativa, por ejemplo los duplicados, cintas, o microfilm, diseñados para asegurar que los datos de reserva son exactos y completos y que son seguros de alteración, borraduras inadvertidas, o la pérdida serán mantenidas.

Subparte F -- Producción y controles en proceso. Sec. 211.100 Procedimientos escritos; desviaciones.

(a) Se tienen que tener escritos los procedimientos para la producción y el control de proceso, diseñados para asegurar que los productos tienen la identidad, potencia, calidad, y pureza que pretenden poseer. Tales procedimientos incluirán todos los requisitos en esta subparte. Estos



---

---

procedimientos escritos, incluyendo cualquier cambio, serán bosquejados, revisados, y aprobados por las unidades apropiadas de la organización; revisados y aprobados por la unidad del control de calidad.

Subparte I -- Controles Del Laboratorio. Sec. 211.160 Requisitos generales. (a) El establecimiento de cualquier especificación, estándares, planes de muestreo, métodos de prueba, u otros mecanismos de control del laboratorio requeridos por esta subparte, incluyendo cualquier cambio en tales especificaciones de estándares, planes de muestreo, métodos de prueba, u otros mecanismos de control del laboratorio, serán bosquejados por la unidad apropiada de la organización, revisados y aprobados por la unidad del control de calidad. Los requisitos en esta subparte serán seguidos y documentados al tiempo de ser realizados. Cualquier desviación a las especificaciones escritas, estándares, planes de muestreo, métodos de prueba, u otros mecanismos de control del laboratorio serán registrados y justificados.

Subparte J -- Registros y Reportes. Sec. 211.194 Registros del laboratorio. (b) Los registros completos de un método establecido empleado en una prueba serán resguardados de cualquier modificación. Tales registros incluirán la razón de cualquier modificación hecha y los datos para verificar que esta modificación producirá resultados que son por lo menos tan exactos y confiables, para el material que es probado, tanto como el método establecido.

Chapter I- Food and Drugs Administration. Department of Health and Human Services. Subchapter H - Medical Devices. Part 820 - Quality System.

Subparte D - Control de Documentos. Sec. 820.40 Control de documentos. (b) Cambios en documentos. Los cambios a los documentos serán revisados y aprobados por una persona o un grupo de la misma área u organización que realizaron la revisión y la aprobación de los originales, a menos

---

---

que esté señalado específicamente de otra manera. Los cambios aprobados serán comunicados al personal apropiado en una manera oportuna. Cada fabricante mantendrá registro de los cambios a los documentos. Los registros del cambio incluirán una descripción del cambio, identificación de los documentos afectados, la firma de la persona o personas que aprueban, la fecha de la aprobación, y cuando el cambio llega a ser efectivo.

En las Guías ICH Q7A. Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients.

## 2. Gerencia de Calidad.

### 2.5 Revisión de la Calidad del Producto

2.50 La revisión regular de la calidad del API se debe conducir con el objetivo de verificar la consistencia del proceso. Tales revisiones normalmente se deben conducir y documentar anualmente y deben incluir por lo menos:

- Una revisión de cualquier cambio realizado a los procesos o a los métodos analíticos.

## 5. Equipo de Proceso.

### 5.4 Sistemas Computarizados

5.47 Los cambios al sistema automatizado se deben realizar de acuerdo a un procedimiento de cambios y se deben documentar, probar y autorizar formalmente. Los registros de todos los cambios se deben guardar, incluyendo las modificaciones y los realces hechos al hardware, software y cualquier componente crítico del sistema. Estos registros deben demostrar que el sistema está en un estado validado.

## 13. Control de Cambios.

---

---

---

---

13.10 Un sistema formal de control de cambios se debe establecer para evaluar todo cambio que pueda afectar la producción y el control de los intermedios o del Ingrediente Farmacéutico Activo (API).

13.11 Los procedimientos escritos deben contener la identificación, documentación, revisión apropiada, y aprobación del cambio en materias primas, especificaciones, métodos analíticos, instalaciones, sistemas de soporte, equipo, (incluyendo hardware), pasos de proceso, etiquetado y materiales de empaquetado, y software de computadoras.

13.12 Cualquier proposición para un cambio relevante en las BPF, deberá ser bosquejado, revisado y aprobado por las unidades apropiadas de organización; y revisado y aprobado por la unidad o unidades de calidad.

13.13 El impacto potencial en la calidad del intermedio o del API del cambio propuesto debe ser evaluado. Un procedimiento de la clasificación puede ayudar en la determinación del nivel de la prueba, validación, y la documentación necesaria para justificar los cambios realizados a un proceso validado. Los cambios pueden ser clasificados (Ej. como de menor o mayor importancia) dependiendo de la naturaleza y del alcance de los cambios, y de los efectos que estos cambios pueden ocasionar en el proceso. El análisis científico deberá determinar qué pruebas adicionales y estudios de validación son apropiados para justificar un cambio dentro proceso validado.

13.14 Al implantar un cambio aprobado, deberá asegurarse que todos los documentos afectados por ése cambio están revisados.

13.15 Después de que el cambio se haya implementado, deben ser probados o evaluados los primeros lotes producidos bajo el cambio.

---

---

13.16 El potencial de que un cambio crítico pueda afectar las fechas establecidas de caducidad y de reanálisis debe ser evaluado. Si es necesario, muestras del intermedio o del API producido por el proceso modificado pueden ser sometidas a un programa de estabilidad acelerada y/o puede ser agregado al programa de estabilidad de seguimiento.

13.17 Los fabricantes actuales de la forma de dosificación deben notificar los cambios establecidos a los procedimientos de producción y del control de proceso, que pueden afectar la calidad del API.

En las Health Products and Food Branch Inspectorate. Good Manufacturing Practices Guidelines.

Control de Fabricación.

C.02.011 4. Los cambios a los procesos de producción, equipo, o materiales que pueden afectar calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso se valida antes de la implementación.

Departamento de control de Calidad.

C.02.015 5. Establecer un sistema de control de cambios para proporcionar los mecanismos para la optimización de proceso en curso y para asegurar un estado de control continuo. Todos los cambios se documentan correctamente, evaluados, y aprobados por el departamento del control de calidad y son identificados apropiadamente con la fecha efectiva. Para cualquier cambio significativo puede ser necesaria la revalidación.

Registros.

C.02.024 Todos los documentos pertinentes a BPF (como los registros asociados a las acciones tomadas o las conclusiones alcanzadas) y los Procedimientos Normalizados de Operación PNO's tienen que ser aprobados, firmados, y fechados por el departamento del control de calidad. Los documentos no se alteran sin la aprobación del departamento del control de calidad. Cualquier

---

---

alteración hecha para documentar se firma y fecha; la alteración permite la lectura de la información original. Cuando sea apropiado, la razón del cambio se registra.

1.2.4 Un certificado de fabricación solo no se puede emplear donde se ha realizado el retrabajo. Debe ser cambiado a los documentos de producción, la documentación completa es proporcionada al importador o distribuidor y se indica cualquier cambio que se haya realizado.

Estabilidad.

C.02.027 1. La estabilidad del medicamento se determina antes de la comercialización y antes de la adopción de un cambio significativo en la formulación, procedimientos de fabricación, o materiales de empaque que pueden afectar la vida útil del medicamento.

Existen una serie de guías en las cuales se definen los niveles de cambios y como puede ser implementados, la documentación y estudios necesarios que los soporten; estas son: Las Guías SUPAC (Scale-Up and Post-Approval Changes)

Son guías desarrolladas por el CDER (Centro de Evaluación e Investigación Químico de Drogas) con el propósito de mantener la seguridad, eficacia y calidad del producto, mientras provee una ayuda regulatoria sustancial y flexible para la fabricación de productos farmacéuticos.

Unas de estas normas son las siguientes:

SUPAC-IR. Formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, los cambios pueden ser químicos, de manufactura y control, pruebas de disolución in vitro y bioequivalencia in vivo.

SUPAC-MR. Formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada

SUPAC-SS. Formas farmacéuticas semisólidas no estériles.

En estas guías se hacen recomendaciones a los responsables de los productos farmacéuticos quienes intentan hacer un cambio post-aprobatorio del producto en, lo que respecta: a los componentes o

---

---

---

---

composición, sitio de manufactura, escala de producción y/o proceso de manufactura y equipo.

Estás solo nos dan las pautas para ver que documentación es requerida por las autoridades encargadas, con el fin de avalar la calidad y eficacia del producto cuando se da un cambio en los puntos ya mencionados, en cada uno los tres tipos de cambio.

Todas estas regulaciones coinciden en que todo cambio realizado en cualquier etapa del proceso de fabricación de medicamentos tiene que ser realizado conforme a las BPF, documentándose adecuadamente y bajo un sistema de control y que todo cambio por menor que sea tiene que ser evaluado y aprobado por el área de calidad y se tiene que validar o revalidar el proceso o bien someter a pruebas de estabilidad el lote del producto donde se efectuó el cambio, para asegurar que conserva su estado de validación y las especificaciones de calidad del producto durante todo su periodo de vida.

#### **4.2 Como Sistema de Mejora**

Los cambios planeados son el resultado de la evaluación de una necesidad de mejora de un producto, que puede comprender cualquiera de las etapas involucradas en la vida de este, desde su formulación, fabricación, acondicionamiento y análisis, incluyendo todos los sistemas involucrados en cada etapa, tienen como finalidad la disminución de tiempos y/o costos de los procesos.

Teniendo cambios en todas las fases de la vida de un producto y sus diferentes áreas como son:

- Desarrollo
- Tecnología (escalamientos)
- Calificación
- Producción
- Análisis de laboratorio

- 
- 
- Ingeniería y planos
  - Cambios en regulaciones
  - Transferencia de tecnología

Contemplando cambio de proveedores, tipo de empaque, etiquetas e instructivos, área de producción y almacenamiento, suministro de servicios críticos, documentación (PNOs, expedientes de manufactura maestro, protocolos de calificación, etc.), métodos, especificaciones, transferencias de métodos, tipos de análisis, etc.

---

---

## 5. SISTEMA DE CONTROL DE CAMBIOS

### 5.1 Flujo de Control de Cambios

El flujo de un sistema de control de cambios inicia en:

- La detección de la necesidad de realizar un cambio (generador del cambio), recopilación de información.
- Justificación de la necesidad de realizar el cambio con las áreas involucradas soportando la información con la documentación pertinente.
- Propuesta del cambio (originador del cambio), establecer especificaciones, definir exactamente las modificaciones al sistema actual y definir el tiempo para efectuar el cambio, identificar las áreas afectadas, etc.
- Evaluación del cambio con las áreas involucradas.
- Elaboración de la solicitud de cambio (originador del cambio).
- Revisión por el personal asignado del departamento de Garantía de Calidad.
- Evaluación por el comité de control de cambios y respuesta.
- En el caso que tenga un impacto mayor y se requiera la autorización de una instancia regulatoria o por la filial de la compañía responsable del registro del producto (sponsor) cuando esta no es donde se detectó la necesidad del cambio, el área responsable del sometimiento regulatorio de las partes químicas y farmacéuticas (DRA) da seguimiento sobre la resolución (aceptación o rechazo) e informa a las áreas involucradas de esta.
- En caso que el cambio afecte a un producto que se comercialice internacionalmente se tiene que realizar una solicitud de control de cambios con toda la documentación requerida para



---

---

ser presentada a los países afectados con las instancias regulatorias si es necesario, todo esto si el responsable del registro es el mismo que propone en cambio.

- En caso que el cambio afecte a un producto que se comercialice internacionalmente y que el responsable del registro no es el que propone el cambio, se tiene que realizar una solicitud de control de cambios con toda la documentación requerida para ser presentada al mismo y ser evaluada por el comité de control de cambios de este y así obtener la autorización para implementar el cambio o bien que soliciten la revisión por las instancias regulatorias si es necesario. El responsable del registro informa al responsable del país donde se realiza la propuesta del cambio el resultado aprobatorio, de rechazo o el requerimiento de otra documentación necesaria para su aprobación.
- Autorización (áreas involucradas).
- Seguimiento (originador del cambio), realización de los modificaciones pertinentes a documentos (PNO's, especificaciones, programas de mantenimiento y limpieza, protocolos de calificación y validación, capacitaciones, etc.).
- Implementación del cambio (áreas involucradas). La implementación del cambio no se puede llevar a cabo hasta que se tiene la aprobación final del comité.
- Cierre del control de control de cambio (comité de cambios).

Dentro de un sistema de control de cambios cada parte involucrada tiene una función y responsabilidades.

- Es responsabilidad del generador una vez identificada la necesidad de un cambio, realizar la solicitud de cambio oportunamente, involucrando a todas las áreas correspondientes para la realización y seguimiento de las actividades establecidas; evaluando de manera conjunta el

---

---

impacto que tiene, definiendo con esto las actividades necesarias antes de su implantación.

En el caso que se requiera de la autorización externa, es su responsabilidad proporcionar toda la información necesaria que de soporte al cambio propuesto. Implementar el cambio, realizar el cambio a los documentos necesarios, dar seguimiento a las actividades necesarias para el cumplimiento y cierre de estas y capacitar el personal involucrado.

- El comité de cambios está conformado por un grupo multidisciplinario con representantes de las áreas de producción, garantía de la calidad (QA-Validación-Laboratorio), DRA (responsable del sometimiento regulatorio de las partes químicas y farmacéuticas), etc. Tiene como función la evaluación-verificación de que los cambios propuestos cumplen con los aspectos regulatorios y la documentación requerida de acuerdo a PNO's o requerimientos establecidos y así dictaminar los cambios de tipo local; ya que según el impacto y tipo de producto que haya sido afectado puede ser necesario la aprobación del cambio por el responsable de ejecutar actividades que aseguren el cumplimiento regulatorio de un producto o bien por las instancias regulatorias correspondientes, si así se requiere. Además de evaluar la necesidad de calificar, desarrollar el plan de calificación y llevarlo a cabo una vez que el cambio se ha realizado.
- El comité de seguimiento de cambios, conformado por un grupo multidisciplinario con representantes de cada una de las áreas requeridas los cuales tiene como función dar seguimiento a los cambios, a fin de que exista un cumplimiento de fechas compromiso para la implementación y cierre de la solicitud de cambios.

Como parte de un sistema de control de calidad este debe desarrollarse bajo las Buenas Prácticas de Fabricación, Documentación y Laboratorio.

---

---

En algunos casos y dependiendo de la naturaleza del cambio se deben realizar ciertas pruebas después de realizar el cambio y/o antes de su autorización, a fin de tener la evidencia de que el cambio no tiene impacto negativo en el producto o bien una vez autorizado y como parte del seguimiento del cambio como comprobación de que lo propuesto cumple con lo establecido.

- El sometimiento del producto afectado por el cambio a un protocolo de estabilidad y analizado, obteniendo resultados dentro de las especificaciones antes de liberar el producto; esto cuando se ha realizado una modificación a la formulación, materia prima, material de empaque, controles, en proceso etc.
- La calificación validación o revalidación del proceso, equipo, área o sistema, para asegurar que este cumple la función para lo que estaba diseñado.

Todo producto resultante de algún cambio en cualquier fase de su ciclo, no puede ser liberado hasta que se tenga toda la información, avalando que no tuvo un impacto negativo sobre la calidad y además de que todos los cambios deben ser documentados en el reporte anual del producto.

---

---

## 6. DISCUSIÓN DE DATOS

Como se puede ver en cada normatividad revisada se hace mención a la necesidad de aprobar y documentar los cambios; en algunos casos ya sea como el requerimiento de contar con un sistema en donde se tenga la documentación y el seguimiento de estos en un procedimiento bien establecido y en otros casos solo se menciona en los diferentes puntos en los cuales se puede presentar, indicando que se tiene que documentar y tener toda la información requerida o las acciones a realizar cuando se modifica algo en estos puntos.

Es importante el seguimiento y documentación de estos cambios de una forma sistemática y controlada, donde se pueda rastrear de forma clara y concisa la causa o razón por la cual fue implementado el cambio y como fue realizado así como los resultados de este. Esto a fin de conocer si realmente si se logró lo que se buscaba desde que se planeó, ya fuera como un sistema de mejora o bien como una necesidad regulatoria, pero que ambos se puedan rastrear fácilmente hacia todas las áreas y procesos donde llegó el alcance del cambio y que en todos se hayan evaluado y asegurado que la calidad del producto que estuvo directamente relacionado con el cambio no se vio afectado.

En las normas revisadas no se describe de manera específica como se tienen que manejar los cambios y cual es el flujo que se debe tener, pero todas coinciden en que deben estar documentadas adecuadamente y de una forma explicita. Se indica también que se tiene que realizar la evaluación del impacto del cambio y tener toda la documentación que lo soporte; así como los estudios y pruebas analíticas que apliquen según el cambio propuesto. Esto tiene que ser autorizado solo por el personal designado del área de Calidad y las regulaciones sanitarias que apliquen; una evaluadas por el comité designado por la organización o bien por el responsable del registro.

---

---

Al ser un cambio resultado de una necesidad de mejora en el producto o proceso y que sea para disminuir costos o solo como cumplimiento de una regulación y que dentro de una industria donde la actualización continua es la base de su crecimiento se le debe dar el peso y el seguimiento debido.

En nuestras regulaciones como se revisó tanto en el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003 y en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicano FEUM 8ª edición; se menciona la necesidad de la documentación y aprobación de los cambios, sin embargo todavía no se cuenta con una guía donde se detalle la forma de implementación y seguimiento del sistema de control de cambios. Sin embargo, posiblemente la Comisión Interinstitucional de las Buenas Prácticas de Fabricación del CIPAM próximamente emitirá ésta retomando la importancia del sistema de control de cambios dentro de la industria farmacéutica.

---

---

## 7. CONCLUSIONES

Después de lo revisado en este trabajo, se puede concluir que independientemente de las normas que tengan como base en una organización para su sistema de calidad, en todas se tiene que tener documentado cualquier cambio realizado en cualquier etapa del proceso para la obtención de un producto.

Se debe contar con un sistema de control de cambios no solo para hacer frente a las constantes actualizaciones de las normas nacionales o internacionales; sino como un sistema interno de cada organización para anticiparse a los cambios que pudieran surgir como parte del Sistema de Calidad resultado de la mejora continua.

Se propuso un flujo tomando en cuenta los puntos básicos de cada una de las normas revisadas, sin embargo este va a depender de cada una de las organizaciones y del sistema de calidad que manejen y su sistema de trabajo.

En nuestra norma actual Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, se hace énfasis en la importancia del control de cambios al contar con el capítulo 15. Control de Cambios, donde se demuestra que nuestro país está actualizado e interesado con los requerimientos internacionales.

---

---

# ANEXO 1

# INDUSTRIA QUÍMICA

FOLIO: \_\_\_\_\_

## SOLICITUD DE CONTROL DE CAMBIO

### DATOS GENERALES

Fecha de Solicitud: \_\_\_\_\_ Generador del Cambio: \_\_\_\_\_

Departamento originador del cambio: \_\_\_\_\_

### PROPUESTA DEL CAMBIO

Cambio que afecta a:

#### **Documentación**

PNO's \_\_\_\_\_ Prescripciones \_\_\_\_\_ Procedimientos \_\_\_\_\_ Métodos \_\_\_\_\_ Ordenes de surtido \_\_\_\_\_

Planos/Diagramas/Dibujos \_\_\_\_\_ Otro \_\_\_\_\_

#### **Equipos**

Modificaciones \_\_\_\_\_ Reparaciones \_\_\_\_\_ Reemplazo \_\_\_\_\_ Transferencias \_\_\_\_\_

Tipo de mantenimiento \_\_\_\_\_ Otro \_\_\_\_\_

#### **Instalaciones**

Servicios \_\_\_\_\_ Mantenimiento \_\_\_\_\_ Otro \_\_\_\_\_

#### **Sistemas**

Aire comprimido \_\_\_\_\_ Aire acondicionado \_\_\_\_\_ Agua purificada \_\_\_\_\_ Agua potable \_\_\_\_\_

Sistema computarizado \_\_\_\_\_ Otro \_\_\_\_\_

#### **Procesos**

Materias primas \_\_\_\_\_ Material Acondicionamiento \_\_\_\_\_ Formulación \_\_\_\_\_ Especificaciones \_\_\_\_\_

Otro \_\_\_\_\_

Cambio que aplica para: \_\_\_\_\_

Tipo de Cambio:

Temporal o Permanente: \_\_\_\_\_

Motivo del cambio:

### DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO

Versión actual	Propuesta de cambio	Justificación

PROPUESTO POR: \_\_\_\_\_

REVISADO POR: \_\_\_\_\_



# INDUSTRIA QUÍMICA

## EVALUACIÓN PROPUESTA DE CAMBIO

### IMPACTO REGULATORIO DEL CAMBIO

Área	Descripción del Impacto	Responsable
<b>GARANTÍA DE CALIDAD</b>		
Validación de Procesos		
Validación Sistemas Computarizados		
<b>ÁREA DE REGISTROS</b>		
Nacional		
Internacional		

### IMPACTO TÉCNICO DEL CAMBIO

ÁREA	DESCRIPCIÓN DEL IMPACTO	RESPONSABLE
COMPRAS		
ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD		
DOCUMENTACIÓN		
LABORATORIO		
MANTENIMIENTO		
OTROS		

Clasificación del cambio:

A \_\_\_ B \_\_\_ C \_\_\_

### ACTIVIDADES A REALIZAR

*Originador:*

Actividades	Responsable	Fecha Compromiso

*Áreas involucradas:*

Actividades	Responsable	Fecha Compromiso

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

# INDUSTRIA QUÍMICA

Fecha propuesta del cambio: \_\_\_\_\_

SE REQUIERE ANEXO: SI \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ REQUIERE EVALUACIÓN POR EL COMITÉ: SI \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ AUTORIZADO POR: \_\_\_\_\_

## **AUTORIZACIÓN DE LA PROPUESTA DE CAMBIO**

RESPONSABLE Gerencia	APROBADO	FIRMA
Validación /Aseguramiento de la calidad		
Laboratorio		
Producción		
Ingeniería/Mantenimiento		
Seguridad Industrial		
Registros		
Compras		

COMENTARIOS:

---

---

---

---

## **SEGUIMIENTO DE ACTIVIDADES**

Originador:

Actividades	Fecha Compromiso	Fecha de Realización

Áreas involucradas:

Actividades	Fecha Compromiso	Fecha de Realización

# INDUSTRIA QUÍMICA

Comentarios:

---

---

---

## **Cierre del cambio**

VIGENCIA DEL CAMBIO: \_\_\_\_\_

IMPLEMENTACIÓN DEL CAMBIO: \_\_\_\_\_

REQUIERE SEGUIMIENTO:     Si         No    

Justificación:

---

---

---

REPOSABLE	APROBADO	FIRMA
Validación /Aseguramiento de la calidad Sólido		
Validación/Aseguramiento de la calidad Líquidos		
Laboratorio		
Producción		
Ingeniería/Mantenimiento		
Seguridad Industrial		
Registros		
Compras		

# INDUSTRIA QUÍMICA

FOLIO: 12

## SOLICITUD DE CONTROL DE CAMBIO

### DATOS GENERALES

Fecha de Solicitud: 20 Feb 05 Generador del Cambio: Francisco Pérez González

Departamento originador del cambio: Documentación

### PROPUESTA DEL CAMBIO

Cambio que afecta a:

#### **Documentación**

PNO's  Prescripciones  Procedimientos  Métodos  Ordenes de surtido

Planos/Diagramas/Dibujos  Otro

#### **Equipos**

Modificaciones  Reparaciones  Reemplazo  Transferencias

Tipo de mantenimiento  Otro

#### **Instalaciones**

Servicios  Mantenimiento  Otro

#### **Sistemas**

Aire comprimido  Aire acondicionado  Agua purificada  Agua potable

Sistema computarizado  Otro

#### **Procesos**

Materias primas  Material Acondicionamiento  Formulación  Especificaciones

Otro

Cambio que aplica para: Procedimiento Normalizado de Operación Flujo de Aprobación de Producto Terminado

Tipo de Cambio:

Temporal o Permanente: Permanente

Motivo del cambio:

Actualización de actividades

### DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO

Versión actual	Propuesta de cambio	Justificación
No se contempla	En la parte de condiciones, se indica que el expediente único de fabricación debe ser entregado al área de documentación previa revisión del documento; este debe estar completo y correctamente lleno por el jefe del área de producción o	Involucrar al área de producción en la entrega de un documento completo previo a su revisión.

# INDUSTRIA QUÍMICA

	fabricación de donde se origino.	
--	----------------------------------	--

PROPUESTO POR: Francisco Pérez González

REVISADO POR: JOSÉ SANCHEZ CASTILLO

## **EVALUACIÓN PROPUESTA DE CAMBIO**

### IMPACTO REGULATORIO DEL CAMBIO

Área	Descripción del Impacto	Responsable
<b>GARANTÍA DE CALIDAD</b>		
Validación de Procesos	Ninguno	FIRMA RESPONSIBLE DEL ÁREA
Validación Sistemas Computarizados	Ninguno	FIRMA RESPONSIBLE DEL ÁREA
<b>ÁREA DE REGISTROS</b>		
Nacional	Ninguno	FIRMA RESPONSIBLE DEL ÁREA
Internacional	Ninguno	FIRMA RESPONSIBLE DEL ÁREA

### IMPACTO TÉCNICO DEL CAMBIO

ÁREA	DESCRIPCIÓN DEL IMPACTO	RESPONSABLE
COMPRAS	No Aplica	
ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	Capacitación del personal	FIRMA RESPONSIBLE DEL ÁREA
DOCUMENTACIÓN	No Aplica	
LABORATORIO	No Aplica	
MANTENIMIENTO	No Aplica	
OTROS	No Aplica	

Clasificación del cambio:

A X

B \_\_\_\_\_

C \_\_\_\_\_

### **ACTIVIDADES A REALIZAR**

# INDUSTRIA QUÍMICA

Originador:

Actividades	Responsable	Fecha Compromiso
Actualización del PNO	Francisco Perez	10 Mar 05
Emitir el borrador del PNO para su revisión y aprobación	Francisco Perez	10 Mar 05
Capacitación del personal involucrado en el PNO	Francisco Perez	10 Mar 05

Áreas involucradas:

Actividades	Responsable	Fecha Compromiso
Administración de la documentación (proporcionar las copias oficiales)	FIRMA RESPONSABLE DEL ÁREA	Mar 05

Fecha propuesta del cambio: Mar 05

SE REQUIERE ANEXO: SI  NO  REQUIERE EVALUACIÓN POR EL COMITÉ: SI  NO

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ AUTORIZADO POR: \_\_\_\_\_

## **AUTORIZACIÓN DE LA PROPUESTA DE CAMBIO**

RESPONSABLE Gerencia	APROBADO	FIRMA
Validación /Aseguramiento de la calidad		
Laboratorio		
Producción		
Ingeniería/Mantenimiento		
Seguridad Industrial		
Registros		
Compras		

COMENTARIOS:

---



---



---

## **SEGUIMIENTO DE ACTIVIDADES**

# INDUSTRIA QUÍMICA

Originador:

Actividades	Fecha Compromiso	Fecha de Realización

Áreas involucradas:

Actividades	Fecha Compromiso	Fecha de Realización

Comentarios:

---

---

---

---

## **Cierre del cambio**

VIGENCIA DEL CAMBIO: \_\_\_\_\_

IMPLEMENTACIÓN DEL CAMBIO: \_\_\_\_\_

REQUIERE SEGUIMIENTO:     Si         No    

Justificación:

---

---

---

REPOSABLE	APROBADO	FIRMA
Validación /Aseguramiento de la calidad Sólido		
Validación/Aseguramiento de la calidad Líquidos		
Laboratorio		
Producción		
Ingeniería/Mantenimiento		
Seguridad Industrial		
Registros		
Compras		

---

---

## ANEXO 2



TABLA DE MODIFICACIONES

Tipo de Modificación	Nivel 1			Nivel 2			Nivel 3		
	Estudios de Estabilidad	Estudios de Intercambiabilidad	Documento	Estudios de Estabilidad	Estudios de Intercambiabilidad	Documento	Estudios de Estabilidad	Estudios de Intercambiabilidad	Documento
Componentes y Composición de la Formulación	Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión anual de producto	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	No	Solicitud de Autorización	Si hay estudios previos**: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo Si no hay estudios previos**: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	Prueba de intercambiabilidad correspondiente de acuerdo al tipo de fármaco, forma farmacéutica y a los criterios establecidos en la NOM correspondiente.	Solicitud de Autorización
Sitio de Fabricación	No	No	Revisión anual de producto	No	No	Solicitud de Autorización			
Tamaño de Lote	Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión anual de producto	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y estabilidad a largo plazo.	No	Aviso			
Fabricación	Equipo	Un lote en estabilidad a largo plazo	Revisión anual de producto	Si hay estudios previos**: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo Si no hay estudios previos**: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo	No	Aviso			
	Proceso	No	Revisión anual de producto	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y estabilidad a largo plazo.	No	Aviso	Si hay estudios previos**: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo Si no hay estudios previos**: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	Prueba de intercambiabilidad correspondiente de acuerdo al tipo de fármaco, forma farmacéutica y a los criterios establecidos en la NOM correspondiente.	Solicitud de Autorización
Fármaco	No	No	Revisión anual de producto	No	No	Revisión anual de producto	Tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y avance del estudio de estabilidad a largo plazo	Prueba de intercambiabilidad correspondiente de acuerdo al tipo de fármaco, forma farmacéutica y a los criterios establecidos en la NOM correspondiente.*	Solicitud de Autorización e informe del estudio de estabilidad del fármaco
Sistema contenedor-cierre	Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Revisión anual de producto	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y estabilidad a largo plazo.	No	Aviso	Tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	No	Solicitud de Autorización

\* Informe de estudios de intercambiabilidad correspondiente, de acuerdo al fármaco, forma farmacéutica y a los criterios establecidos en la norma oficial mexicana correspondiente. En el caso de ser el mismo proceso, mismas especificaciones de calidad y los métodos de prueba de la fuente alterna del fármaco que los de la fuente original, no se requeriría prueba de intercambiabilidad, y cuando aplique para el caso de fármacos sólidos, sus características de cristalinidad.

\*\* Estudios previos respecto a la estabilidad del medicamento significa que existen datos de cinco años de experiencia comercial para medicamentos nuevos; o bien tres años para medicamentos conocidos.

TABLA DE MODIFICACIONES FEUM 8a EDICIÓN

---

---

## **Bibliografía**

1) CFR TITLE 21--FOOD AND DRUGS

Chapter I--Food And Drug Administration. Department Of Health And Human Services.

Subchapter C - Drugs: General. Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. GMP Publications, Revised as of April, 2002.

Subchapter H - Medical Devices. Part 820 -- Quality System Regulation. GMP Publications, Revised as of April, 2002.

Subchapter D - Drugs For Human Use. Part 314 -- Applications for FDA Approval to Market a New Drug. Subpart B - Applications. Sec. 314.70 Supplements and Other Changes to an Approved Application.

2) Curso "Buenas prácticas de Manufactura, Sistemas" Zenaida Power, Power Consulting, Boehringer Ingelheim, Julio 2004

3) Curso "Control de Cambios" IQ Pierre Béliard, Asociación Farmacéutica Mexicana, Junio 2003.

4) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Octava edición. Vol. 1. Secretaría de Salud, comisión permanente de la FEUM, México 2004

5) Gary E. MacLean, Documentación de Calidad para ISO 9000 y Otras Normas de la industria, Mc Graw Hill, México 1996.

6) Health Products and Food Branch Inspectorate. Good Manufacturing Practices Guidelines. 2002 edición, versión 2.

7) ICH Q7A. Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients. GMP Publications, Revised as of April, 2002

- 
- 
- 8) Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
  
  - 9) PNO Procedimiento Normalizado de Operación. Sistema para Control de Cambios. Boehringer Ingelheim , versión 6, Noviembre 2003
  
  - 10) Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
  
  - 11) [www.fda.gov/cder/guidance](http://www.fda.gov/cder/guidance)
  
  - 12) [www.infinimax.com/Notas/HerramientasControlProyectos.htm](http://www.infinimax.com/Notas/HerramientasControlProyectos.htm)
  
  - 13) [www.fda.gov/cder/OPS/change\\_application.htm](http://www.fda.gov/cder/OPS/change_application.htm)