

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Prevención de la Generación de Producto Fuera de
Especificaciones o Atípico.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

RENÉ ANTONIO CRUZ MONTOYA

MÉXICO, D.F.

2006



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:

Presidente Prof. Honoria Fuentes Sixtos

Vocal Prof. Liliana Aguilar Contreras

Secretario Prof. Pedro Salvador Valadez Eslava

1er sup. Prof. Iván Alejandro Franco Morales

2do. sup. Prof. María Guadalupe Díaz Nanclares

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio Farmacéutico: Pharmacia de México S.A. de C.V.

Asesor: Q.F.B. Pedro Salvador Valadez Eslava

Sustentante: René Antonio Cruz Montoya

A Dios, por darme la oportunidad de vivir
En este tiempo y espacio.
Gracias Señor por todo tu Amor.

A mis Padres, por ser el vínculo
con esta vida, por todo su amor y paciencia.
Gracias, los Amo.

A ti Bertha, quiera Dios que
Estemos juntos. Gracias por tu
Amor y por tu Apoyo. Hoy, ayer como siempre: Te AMO.

A mi Tío Andrés, por todo su amor
Siempre incondicional a este tu Mowgli
Te amo Andy.

A mis hermanos Lauro y Conchita,
Gracias por ser mis hermanos.

A mis amigos: Francisco Díaz, Gerardo Farfán,
Tania Huerta, Rubén Tecuapetla y José Borbón
Por su amistad y gran apoyo. Gracias Amigos.
"Amigos y nadie más, el resto: la selva"

Gracias Pedro por tu apoyo en todo momento y gracias a mis sinodales por sus
observaciones que me ayudaron a mejorar este trabajo.
A todos aquellos que directa o indirectamente ayudaron a que terminara mi tesis.
Y gracias a mi querida Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de
México, mi ALMA MATER.

INDICE

TEMA	Pag.
Introducción	1
Objetivos	3
Capítulo 1. Antecedentes	4
1.1 Definiciones y Siglas.....	4
1.2 Especificaciones.....	7
1.3 Sistemas críticos involucrados en la generación de producto fuera de especificaciones.....	10
1.3.1 Documentación.....	10
1.3.2 Principios Activos y Excipientes	12
1.3.3 Adquisición de insumos para la fabricación.....	12
1.3.4 Almacenamiento	13
1.3.5 Surtido de materiales.....	13
1.3.6 Fechas de reanálisis	14
1.3.7 Capacitación.....	14
1.3.8 Calibración y Mantenimiento de equipos.....	16
1.3.9 Control de Procesos	17
1.3.10 Instalaciones.....	18
Capítulo 2. Acciones a seguir para la prevención de Producto Fuera de Especificaciones (PFDE) o atípico	20
2.1 Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)	20
2.2 Buenas Prácticas de Documentación (BPD)	23
2.3 Sistema de Reporte e Investigación de Desviaciones	24
2.4 Control de Cambios	25
2.5 Revisión Anual de Producto	27
2.6 Validación	28
2.7 Auditorías	30
Capítulo 3. Caso práctico	33
Capítulo 4. Análisis de resultados	36
Capítulo 5. Conclusiones	38
Referencias	39



INTRODUCCIÓN.

El desarrollo de la Industria Farmacéutica se ha dado a pasos acelerados y la producción de medicamentos hoy en día en muy poco se parece a la forma en que se elaboraban en años anteriores.

Las características especiales de los medicamentos imponen la necesidad de apearse a unas condiciones, a unos requisitos y a una normatividad muy especial y particular comparando con otros giros industriales. Para la elaboración de medicamentos se han definido reglas, normas y medidas que buscan la producción de medicamentos con calidad.

Estas condiciones “especiales” de la producción de medicamentos se reflejan en las instalaciones, equipos, instrumentos, servicios, personal, sistemas, procesos de trabajo, controles, registros, tareas de supervisión, medidas de higiene, materiales, actitudes, conductas, etc.⁽²⁾

El no cumplir con las normas establecidas y no tener un sistema de calidad afecta en la productividad, que se puede reflejar entre otras formas, en reproceso. En el reproceso, cada defecto o error que se tiene que reparar, toma al menos horas extras hombre o equipo. Las horas extra bajan la productividad y aumentan el costo del producto.

El reproceso, el desperdicio, las fallas de inspección, los errores de documentación, las órdenes de cambio de programación, los cambios en las órdenes de compra, las devoluciones de los insumos, la demora en el abastecimiento, etc., afectan la productividad, así como las finanzas de la empresa. Por otra parte, también se pierde posición y competitividad en los mercados, así como, imagen ante los pacientes por falta de calidad en los productos.⁽¹³⁾

Hoy en día, la importancia de la calidad es cada vez mayor por lo que ninguna compañía u organización desea verse asociada con una calidad deficiente, independientemente del modo en que se mida ésta. La diferencia entre una compañía u organización, entre un producto y otro, por lo general se percibe en la calidad de sus productos.⁽¹⁵⁾

Para alcanzar los altos niveles de seguridad, confiabilidad y calidad, las firmas farmacéuticas deben identificar y corregir problemas potenciales. Por tal motivo, es importante dar un seguimiento eficiente a las condiciones especiales antes mencionadas. Así mismo, definir un sistema para la prevención de la fabricación de Producto Fuera de Especificaciones o atípico.



Un producto fuera de especificaciones, se define como producto intermedio o final cuyas características se encuentran fuera de los límites establecidos. Por otra parte un resultado atípico será aquel que se desvía de manera significativa de los resultados esperados o de la tendencia normal de la prueba para ese producto.⁽²²⁾

Los productos con resultados fuera de especificaciones inevitablemente ocurren, por una u otra razón; se tiene que investigar y prevenir que éstos existan, debe haber un programa para la prevención e investigación de resultados fuera de especificaciones; este programa debe involucrar sistemas críticos en la producción; tener políticas claras para la investigación; tener documentación precisa de cómo se debe de llevar a cabo una investigación, documentar todo lo ocurrido para evitar que vuelva a ocurrir. Se deben tener procedimientos de operación, no solamente escritos, sino también divulgados, y que se lleven a cabo, con el fin de evitar tomar una decisión de aceptar algo que está mal, o bien, rechazar algo que está bien, ambas situaciones pueden ocasionar fuertes impactos para el usuario y para la empresa. Ante la duda procede detener el producto, pero no eternamente, se debe estar preparado con procedimientos adecuados que conduzcan a tomar la decisión correcta.

En el presente trabajo se propone una guía para investigar, resolver y prevenir los resultados fuera de especificaciones o atípicos, ya que en la actualidad solo se cuenta con una guía para la investigación y reporte de resultados fuera de especificaciones en el laboratorio. Haciendo una revisión de los sistemas críticos involucrados en la manufactura, se puede tener una ayuda para empezar a conocer mejor los procesos y de esta forma prevenir el fabricar Producto Fuera de Especificaciones (PFDE).



OBJETIVOS.

- Elaborar una guía para prevenir la manufactura de Producto Fuera de Especificaciones o Atípico.
- Identificar los sistemas críticos involucrados en la manufactura de medicamentos para prevenir PFDE o atípicos.
- Aplicar la propuesta a un caso real.



CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES.

1.1 DEFINICIONES Y SIGLAS.

Auditoría: Es una revisión periódica y documentada, efectuada por personal externo al área examinada, destinada a verificar si el personal conoce y sigue las Prácticas Adecuadas de Manufactura.⁽³⁾

Buenas Prácticas de Fabricación: Al 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.⁽¹²⁾

Calibración: Al conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.⁽¹²⁾

Certificación: Es el método científico que empleando términos de ingeniería permite demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante, con objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalación física de referencia.⁽³⁾

Concentración: A la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.⁽¹²⁾

Contaminación: A la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.⁽⁵⁾

Contaminación cruzada: A la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.⁽¹²⁾

Cuarentena: Es la retención temporal de los productos, las materias primas o los materiales de empaque y envase, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones y regulaciones.⁽³⁾

Desviación: Al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.⁽¹²⁾

Especificación: Es la descripción de cada material, sustancia y/o producto que incluye la definición de todas sus propiedades y características, con las tolerancias de variación de los parámetros de calidad así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades.⁽³⁾



Excipiente o Aditivo: Toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de algunas de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.⁽³⁾

Fármaco (Principio activo): A la 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.⁽¹²⁾

Garantía de Calidad: Es el conjunto de actividades necesarias para asegurar que los productos farmacéuticos terminados tendrán la calidad requerida para su uso.⁽³⁾

Identificación: Señalamiento documental de la naturaleza química y número de lote de las materias primas; de las características de los materiales de empaque, de su número de lote, nombre y del número de productos en proceso, a granel y terminados.⁽³⁾

Lote: A la cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.⁽¹²⁾

Materia Prima: A la sustancia de cualquier origen que se use para la fabricación de medicamentos o fármacos.⁽¹²⁾

Materiales: Los insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos.⁽³⁾

Medicamento: A 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.⁽¹²⁾

Número de lote: A la combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.⁽¹²⁾

Potencia: A la actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada.⁽¹²⁾

Producto a granel: Al producto sometido a etapas del proceso de fabricación y que será sometido a etapas posteriores antes de convertirse en producto terminado.⁽¹²⁾

Producto terminado: Es el medicamento en su presentación final que se encuentra listo para su distribución y venta una vez que haya sido aprobado.⁽³⁾

Pureza: Al grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños.⁽¹²⁾

Reproceso: A someter un lote total o parcial, a una etapa previa del proceso validado de producción debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.⁽¹²⁾



Resultado atípico, fuera de tendencia o aberrante (RA): Resultado el cual se desvía de manera significativa de los resultados esperados o de la tendencia normal de la prueba para ese producto.⁽²²⁾

Resultado fuera de especificación (RFDE): Todo resultado, que no cumplen con las especificaciones o criterio de aceptación de registro, compendiales o establecidas por el fabricante.⁽¹⁶⁾

Validación: A la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.⁽¹²⁾

SIGLAS.

API: Active Pharmaceutical Ingredient.

BPD: Buenas Prácticas de Documentación.

BPF: Buenas Prácticas de Fabricación.

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

CE: Calificación de la Ejecución.

FDA: Food and Drugs Administration.

GMP: Good Manufacturing Practices.

ICH: International Conference on Harmonisation.

PAM: Prácticas Adecuadas de Manufactura.

PAT: Process Analytical Technology.

PNO: Procedimiento Normalizado de Operación.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SSA: Secretaria de Salud.



1.2 ESPECIFICACIONES.

Las especificaciones son parte del control total para los medicamentos y de esta forma asegurar la calidad del producto, las pruebas incluidas en las especificaciones son seleccionadas para confirmar la calidad de los materiales, insumos y medicamento, y se deben enfocar en las características que sean útiles para asegurar la seguridad y eficacia del medicamento.⁽⁸⁾

Una especificación se define como una lista de pruebas, referencias a los procedimientos analíticos, criterios de aceptación apropiados los cuales son límites numéricos, intervalos u otro criterio descrito para la prueba. Establece el criterio que un ingrediente activo o producto final debe cumplir, para ser aceptado para su uso. “ Cumplir con las especificaciones “ significa que el ingrediente activo y/o el medicamento, cuando se analizó de acuerdo a los métodos analíticos establecidos, cumplió con los criterios de aceptación. Las especificaciones son estándares de calidad críticos que son propuestos, justificados y aprobados por el fabricante y por las autoridades regulatorias como condiciones de aceptación.⁽⁸⁾

Es posible que, además de las pruebas de liberación, exista una lista de pruebas que se realicen durante el proceso de fabricación.

PRUEBAS EN PROCESO.

Las pruebas durante proceso, son aquellas que son realizadas durante la manufactura de un fármaco o un medicamento, estas pruebas se llevan a cabo con el propósito de ajustar los parámetros del proceso dentro de un intervalo de operación, por ejemplo: dureza y peso individual de núcleos de grageas los cuales serán recubiertos.

Cabe señalar que cualquier cambio en la especificación, necesitará ser aprobado con anterioridad por la autoridad regulatoria.⁽⁸⁾



ESTABLECIMIENTO DE ESPECIFICACIONES.

El desarrollo de un nuevo fármaco o un medicamento forman las bases para el establecimiento de especificaciones.

Cuando una especificación se propone, se debe presentar una justificación para cada prueba y criterio de aceptación incluido. La justificación debe hacer referencia a datos durante el desarrollo del producto, estándares farmacopéicos, datos de prueba para principios activos y medicamentos utilizados en toxicología y estudios clínicos y resultados de estabilidad acelerada y largo plazo. Adicionalmente, un intervalo razonable de la variabilidad analítica y de manufactura debe ser considerado.

Los resultados de estabilidad y de los lotes de validación, deben ser considerados en el establecimiento y justificación de las especificaciones. Si se planea manufacturar en diferentes plantas, sería conveniente tomar en cuenta los datos de esos lugares en el establecimiento de las pruebas iniciales y los criterios de aceptación.⁽⁸⁾

A manera de ejemplo y de acuerdo con la Comisión Europea las Especificaciones para los procesos de acondicionado:

- Deben de estar apropiadamente autorizadas y fechadas las especificaciones para materiales, cuando aplique, debe de haber especificaciones para productos intermedios y productos a granel.

ESPECIFICACIONES PARA MATERIALES.

Las especificaciones para materiales y empaque primario o materiales de empaque impresos deben incluir, si aplica:

- a) *Una descripción de los materiales, incluyendo:*
 - i. *El nombre designado y el código de referencia interno.*
 - ii. *La referencia, si existe, a una monografía farmacopéica.*
 - iii. *Los distribuidores aprobados y si es posible, el fabricante original.*
 - iv. *Una pieza de los materiales impresos.*



- b) *Instrucciones de muestreo y análisis o referencias a los procedimientos.*
- c) *Requerimientos de calidad y cantidad con límites de aceptación.*
- d) *Condiciones de almacenaje y precauciones.*
- e) *Periodo máximo de almacenamiento antes de su reanálisis.⁽⁵⁾*

ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTO FINAL.

Las especificaciones para producto final deben incluir:

- a) *El nombre del producto y el código de referencia cuando aplique.*
- b) *La fórmula o referencia a*
- c) *Una descripción de la forma farmacéutica y detalles de empaque.*
- d) *Instrucciones para muestreo y análisis o referencias a los procedimientos.*
- e) *Requerimientos de calidad y cantidad, con límites de aceptación.*
- f) *Condiciones de almacenamiento y cualquier precaución durante el manejo del producto, donde aplique.*
- g) *La vida de anaquel.⁽⁵⁾*

En la Warning Letter (Observación grave por parte de la FDA, que hay que corregir inmediatamente o dar el plan de acción para solucionarla) Ref: NYK-2003-33 de la FDA se ve la importancia de las especificaciones ya que menciona que la orden maestra de producción y registro control, usados para reconstituir un sanitizante al 1% de yodo incluye especificación incorrecta para el porcentaje de yodo. La especificación registrada es de 0.44%-0.56% la cual es la especificación para el sanitizante al 0.5% de yodo.⁽¹⁹⁾ Como se puede ver las especificaciones son importantes ya que ayudan para la evaluación tanto de materias primas, materiales de empaque, así como producto terminado. Sin las especificaciones no se contaría con referencias para saber si los productos son de calidad, si los análisis y procesos de manufactura se encuentran dentro de control. Por lo tanto es indispensable el tener un buen sistema para definir y establecer las especificaciones basados en el desarrollo, estudios preeliminares y escalamiento del producto para evitar la generación de productos fuera de especificaciones.



1.3 SISTEMAS CRÍTICOS INVOLUCRADOS EN LA GENERACIÓN DE PRODUCTO FUERA DE ESPECIFICACIONES.

1.3.1 DOCUMENTACIÓN.

Una buena documentación es una parte esencial de un sistema de aseguramiento de calidad y, como tal, debe existir para todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Fabricación. En la documentación se definen las especificaciones y procedimientos para todos los materiales y métodos de manufactura y control; esta dirigida para asegurar que todo el personal involucrado en la manufactura, conozca que hacer y cuando hacerlo; para asegurar que las personas autorizadas tengan toda la información necesaria para decidir si se libera o no un lote de producto para su venta, para asegurar la existencia de evidencia documentada, trazabilidad y para proveer registros y un rastro auditable que permita una investigación. Esto asegura la disponibilidad de los datos necesitados en la validación, revisión y análisis estadístico. El diseño y uso de los documentos depende de cada fabricante. ⁽²³⁾

La documentación claramente escrita previene los errores de una comunicación oral y permite la trazabilidad de la historia de un producto. Especificaciones, fórmula maestra, instrucciones, procedimientos y registros deben de estar libres de errores y disponibles. ⁽¹⁰⁾

En el caso de la prevención de la manufactura de Producto Fuera de Especificaciones, son de vital importancia los procedimientos. Los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) son esenciales para la eficiencia y efectividad de una planta. En las plantas farmacéuticas son requerimiento regulatorio.

El propósito de los procedimientos es proporcionar información de cómo realizar las operaciones de la planta de manera segura, reproducible, efectiva y eficientemente. Describen procesos y los pasos importantes en los procesos, ayudan a indicar a los trabajadores cómo hacer sus actividades.

Se pueden identificar o dividir en dos clases de procedimientos: aquellos que son específicos para un producto como pueden ser instrucciones de manufactura y métodos de análisis, y procedimientos generales que aplican a todos los productos. La otra clase de documentación son los registros. Un registro provee información acerca de cómo se ha realizado una operación.



Es importante tener un procedimiento para hacer procedimientos, generalmente este procedimiento se refiere a los requerimientos de escritura, formato, aprobación, distribución y control. La mayoría de los procedimientos son muy complejos, muy largos y deficientemente escritos para ser realmente de utilidad para la persona que va a realizar la operación.

Por estas razones, los procedimientos deben de ser sencillos, entendibles, no muy largos; es conveniente que sean escritos por la persona que realiza la actividad, y en caso de que sea una persona subordinada, el jefe inmediato debe realizarlo con el apoyo de la persona que realice la actividad.

Es conveniente que exista un sistema de administración de procedimientos que se encargue de:

- Eliminar los procedimientos obsoletos.
- Eliminar redundancias en el sistema.
- Asegurar que los procedimientos cumplan con los requerimientos de calidad y sean amigables para el usuarios.
- Manejo del control de cambios de los procedimientos.
- Distribuir los Procedimientos.
- Asegurar que los procedimientos estén vigentes.
- Asegurar que el nuevo procedimiento o el procedimiento modificado sea válido solo después de que el entrenamiento ha sido realizado.
- Proveer entrenamiento acerca del sistema de procedimientos.
- Medir el desempeño del sistema y periódicamente reportar resultados a la administración.
- Continuamente optimizar el sistema.⁽⁹⁾

Como todos los sistemas, los sistemas de procedimientos, deben de ser diseñados y administrados para ser efectivos y eficientes.

Aún cuando se conoce lo se debe tener y hacer, dentro de la industria farmacéutica encontramos casos como el expuesto en la Warning Letter Ref: NYK-2003-33 en donde se menciona la falla para establecer y seguir procedimientos de limpieza y mantenimiento de equipo usado en la manufactura, proceso, empaque de producto.⁽¹⁹⁾



1.3.2 PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES.

Existen sustancias o compuestos químicos que tienen una actividad biológica determinada, cuando se administra a un ser vivo. Por actividad biológica debe entenderse que dichas sustancias, son capaces de producir un efecto terapéutico o algún efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad o afectar la estructura y función del cuerpo.

Estas sustancias reciben el nombre de Principios Activos, Fármacos, Ingrediente Activo Farmacéutico (API), Sustancias Activas o Agentes Terapéuticos.⁽⁷⁾

Es cierto que sería ideal que un Principio Activo pudiera administrarse solo y directamente al paciente; sin embargo, esto es, en la inmensa mayoría de los casos, impráctico y hasta imposible, por lo que la dosificación de la administración se logra gracias a un preparado especial. Así, al Principio Activo se le añaden ciertas sustancias auxiliares que son inertes, que no tienen actividad farmacológica, llamadas excipientes.⁽²⁾

1.3.3 ADQUISICIÓN DE INSUMOS PARA LA FABRICACIÓN.

Dentro de cada empresa se tiene un sistema definido de adquisición de insumos, es importante que este sistema garantice que todos los proveedores sean evaluados antes de ser aprobados o incluidos en la lista de proveedores.⁽¹²⁾ Este punto lleva por ende a que todos los materiales de empaque, materias primas, principios activos y todo material relacionado con la fabricación y acondicionamiento del medicamento, sea comprado solo a proveedores certificados. Así mismo, es conveniente el tener más de un proveedor certificado ya que esto proporciona la opción de que en caso de ocurrir algún imprevisto, se puedan adquirir insumos para la fabricación los cuales cumplan con los requerimientos establecidos y así tener la seguridad de no tener producto fuera de especificaciones.⁽²³⁾

Es importante considerar que para certificar un proveedor se le deben realizar validaciones, las cuales requieren de tiempo y recursos materiales y humanos, por lo que es conveniente que estas validaciones se incluyan dentro del Plan Maestro de Validación y hacer una planeación para contar con los recursos necesarios para poder realizarlas.

Debe de existir una estrecha comunicación entre las áreas de Planeación, Compras, Almacén, Producción y Aseguramiento de Calidad. Se debe tener un plan alterno en caso de que algunos de los proveedores no cumplan con los requerimientos. Por ejemplo en la Warning Letter No. SJN-02-09, se menciona la presencia de tolueno en un producto, el



laboratorio farmacéutico lo justifica como un componente presente en la tinta del blister de empaque de línea, así mismo menciona que el tolueno es usado en la obtención sintética del aceite del principio activo.⁽¹⁷⁾ Como podemos ver aquí se enfrenta un problema ya que no se cuenta con otro proveedor certificado.

La solicitud de insumos para la industria farmacéutica y en general debería de ser para cualquier tipo de industria, debe de ir más allá de una solicitud a un proveedor certificado, el conocer los procesos de los proveedores puede ayudar a evitar problemas en la manufactura ya que se puede evitar la presencia de sustancias o materiales que afecten la calidad de los productos.

1.3.4 ALMACENAMIENTO.

Las áreas de almacenamiento deben de ser de capacidad suficiente para permitir el almacenaje ordenadamente de varias categorías de materiales y productos: Materias primas y materiales de empaque, intermediarios, granel y productos terminados, productos en cuarentena, liberados, rechazados, devoluciones y retiros.

Las áreas deben de ser diseñadas o adaptadas para asegurar las buenas condiciones de almacenaje. En particular, deben de estar limpias, ordenadas y mantenidas dentro de los límites aceptados de temperatura y humedad.⁽⁵⁾

Así mismo es importante tener un plan de control de plagas ya que por las mismas condiciones del almacén es posible el desarrollo de roedores e insectos dentro del mismo los cuales podrían extenderse a otras áreas de la planta. Este plan debe de ser revisado periódicamente y en caso de tener un proveedor de este servicio deberá estar certificado.

1.3.5 SURTIDO DE MATERIALES.

El surtido de materias primas y materiales, debe de hacerse en áreas específicas para esta labor, se debe de revisar la integridad el empaque de cada uno de los contenedores de las materias primas. Se deben de surtir solo materias primas liberadas por parte del departamento de Control de Calidad. Las materias primas deben de ser surtidas por personal designado y capacitado, siguiendo procedimientos para asegurar que las materias primas son correctamente pesadas. Además es importante que el personal encargado del surtido notifique a su jefe inmediato cualquier anomalía en la materia prima o en los contenedores donde será surtida ya que por ejemplo: Si las bolsas donde se



surten tanto materias primas como principios activos para un medicamento contiene puntos negros estos aparecerán en el producto final y esto podría generarnos un Producto Fuera de Especificaciones.⁽²³⁾ Por otra parte es recomendable hacer conciente y responsable a el personal encargado del surtido, de la importancia que tiene esta operación ya que un mal surtido puede repercutir en un medicamento con una concentración de principio activo menor o mayor. En lugar de pensar que se pierde tiempo en las verificaciones antes y después del surtido, es mejor pensar que con estas verificaciones se estarán evitando problemas mayores que repercuten en la economía de la empresa.

1.3.6 FECHAS DE REANÁLISIS.

Los principios activos y excipientes deben de ser reevaluados para determinar si siguen conservando sus características de pureza para seguir siendo utilizados en los procesos productivos, después de un periodo de almacenamiento o cuando hayan sido expuestos a condiciones las cuales puedan afectar sus características. Las materias primas y los materiales de acondicionamiento, cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en retención temporal, para su reanálisis y/o disposición final.⁽¹²⁾

1.3.7 CAPACITACIÓN.

La gente es el elemento más importante en cualquier operación farmacéutica, sin el personal apropiado con la actitud correcta y el entrenamiento correcto, es casi imposible el fabricar medicamentos con calidad.

Es esencial que el personal calificado sea empleado para supervisar la fabricación de medicamentos. Las operaciones involucradas en la fabricación de medicamentos son altamente técnicas y requieren vigilancia constante, atención a los detalles y un alto grado de competencia por parte de los empleados. El entrenamiento inadecuado del personal o la ausencia de una apreciación de la importancia del control de producción, con frecuencia cuenta para que un producto no cumpla con los estándares establecidos.⁽⁶⁾



De acuerdo con el proyecto de Norma 059 PROY-NOM-059-SSA1-2004:

- *Debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas.*
- *La capacitación en BPF debe realizarse cuando menos una vez al año y cada vez que ocurran cambios en la normatividad o los PNO's aplicables.⁽¹²⁾*

Por otra parte, la OMS hace mención sobre el personal que labora en áreas especiales:

- *El personal que trabaje en áreas donde exista alto riesgo de contaminación, por ejemplo áreas limpias o áreas donde materiales con una alta actividad farmacológica, tóxicos, infecciosos o sensibles son manejados, debe de haber un entrenamiento especial.*
- *El concepto de aseguramiento de calidad y todas las medidas que ayuden a su entendimiento e implementación se deben de discutir completamente durante las sesiones de entrenamiento.*
- *Los visitantes o personal no entrenado de preferencia no deben de ser llevados a las áreas de producción y control de calidad. Si esto es inevitable, se les debe de dar información relevante (particularmente sobre la higiene personal) y la ropa de protección prescrita y deben ir siempre acompañados. Los contratistas deben de estar calificados para los servicios los cuales proveen. Evidencia de esto debe quedar registrado como parte de la capacitación.⁽²³⁾*

La importancia de una buena capacitación y de un buen entrenamiento podría evitar casos como el mencionado en la Warning Letter Ref: 2003-DAL-WL-01 en donde la FDA reporta que no se da seguimiento a los procedimientos de políticas de calidad, falla en la restricción de ingreso y egreso de personal de mantenimiento a las áreas de llenado cuando no se está operando en estas áreas.⁽¹⁸⁾ Lo anterior es un ejemplo claro de la importancia de la capacitación.



1.3.8 CALIBRACIÓN Y MANTENIMIENTO DE EQUIPOS.

El equipo con el cual un medicamento es fabricado, acondicionado/etiquetado o probado, debe ser diseñado, construido, mantenido, operado y arreglado de tal manera que:

- (a) *Permita la limpieza efectiva de sus superficies.*
- (b) *Prevenga la contaminación del medicamento y la adición de material extraño al medicamento.*
- (c) *Permita su función en concordancia con su intención de uso.*

El propósito de estos requerimientos es prevenir la contaminación de medicamentos por otros medicamentos, por polvo y cualquier otro material extraño tal como óxido, lubricante y partículas provenientes del equipo. Los problemas de contaminación pueden originarse por un pobre mantenimiento, equipo sin utilizar, exceder la capacidad del equipo y el uso de equipo gastado. El equipo ubicado en áreas que se mantienen ordenadas permite la limpieza de las áreas adyacentes y no interfiere con otras operaciones de proceso. Esto también minimiza la circulación del personal y optimiza el flujo de materiales. La fabricación de medicamentos de calidad consistente requiere un desempeño del equipo en concordancia con su uso.⁽⁶⁾

De acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación de la Unión Europea:

- *La instalación de tubería debe de estar claramente identificada para indicar su contenido y en donde aplique, la dirección del flujo.*
- *Todos los servicios de instalación de tubería y mecanismos deben de estar adecuadamente marcados y tener especial atención a las conexiones no intercambiables o adaptadores para gases y líquidos peligrosos.*
- *Balanzas y otro equipo de medición de un intervalo y precisión apropiado debe de estar disponible para las operaciones de producción y control; deben de estar calibrados de acuerdo a un calendario de calibración.*
- *El equipo de laboratorio e instrumentos deben de estar situados donde se realicen los procedimientos de prueba.*
- *El equipo defectivo debe de ser removido de las áreas de producción y control de calidad. Si esto no es posible, debe de estar claramente etiquetado como defectivo para prevenir su uso.*



- *Se deben mantener dibujos actualizados de los equipos críticos y sistemas de apoyo.*
- *El agua destilada, deionizada y donde sea apropiado, otras tuberías de agua deben de ser sanitizadas de acuerdo a procedimientos que detallen los límites de acción para contaminación microbiológica y las medidas a tomar.⁽⁵⁾*

El mantenimiento preventivo es parte esencial de una empresa que quiera evitar retrasos, rechazos y por ende pérdidas en su producción y en sus ganancias. Por ejemplo en la Warning Letter No. 03-NWJ-08 la FDA reporta la falla para asegurar que el equipo usado durante la manufactura no alterara la seguridad, identidad, potencia, calidad pureza del medicamento.^{(20) (21)}

En la respuesta del laboratorio a la observación de la FDA reconoce que partes de tamaño incorrecto fueron instaladas en la línea de bombas de llenado y como resultado, los pistones de metal de llenado friccionaron contra los bloques de soporte durante el proceso de fabricación y piezas de metal fueron raspadas y cayeron aleatoriamente al producto. Con este ejemplo podemos ver la importancia del equipo en la fabricación de medicamentos y la gran responsabilidad que se tiene al producirlos ya que se puede afectar a un gran número de personas las cuales confían en la calidad de los productos que consumen.

1.3.9 CONTROL DE PROCESOS.

El Control de Procesos se refiere al sistema global para producir un medicamento de manera controlada y, de igual forma, al método por el cual se asegura el seguimiento preestablecido de los procesos. Se debe proporcionar un entorno controlado de trabajo, que asegure el logro de la calidad del producto y que se cumpla con los requerimientos de documentación y registro que establecen las normatividades. Esto exige que se proporcionen instrucciones escritas y mecanismos de control.

Un requisito esencial para todo sistema de control es la existencia de un circuito que retroalimente información desde el inicio, durante y al final del proceso, dicha información se utiliza para ajustar el proceso o para tomar decisiones con respecto al resultado (antes de continuar el proceso o antes de que el consumidor lo reciba).



La información procedente de la retroalimentación puede ser en forma de temperatura, presión, dimensión, peso, volumen, cantidad, color etc. La función del circuito de control por retroalimentación consiste en alcanzar objetivos y metas.⁽¹⁰⁾

El proceso debe definir el equipo, entorno, normas de referencia y planes de calidad; también debe incluir la forma de vigilancia regular durante cada etapa del proceso.

Las instrucciones de trabajo deberán definir, con claridad, los criterios de aceptación; de tal manera, que el empleado sea capaz de diferenciar lo que cumple de lo que no cumple.

Las inspecciones y pruebas en proceso abarcan las pruebas de materiales (en tanto se desplazan por los procesos); deben realizarse de acuerdo con los procedimientos escritos y apoyarse con los registros que indiquen el estado del material y la eventual condición satisfactoria de todos los requerimientos, antes de la liberación del producto. También abarca las situaciones de emergencia que ocurren en la vida real.

Pruebas e inspecciones finales: Se debe realizar una inspección y prueba completa del producto final, según se especifique en el plan de calidad y en los procedimientos relacionados. La inspección y las pruebas finales deberán comprobar que el producto cumple plenamente con las especificaciones. La inspección final deberá incorporar los resultados de las inspecciones anteriores y la satisfacción exitosa de los requerimientos.

Ningún producto cumplirá la inspección final, hasta satisfacer todos los requerimientos, concluir los registros y la liberación (por parte de personas autorizadas).⁽⁵⁾

El control en proceso a través de un monitoreo continuo proporciona la detección oportuna de los problemas y la posibilidad de solucionarlos a tiempo y de esta forma el evitar el tener Producto Fuera de Especificaciones.

1.3.10 INSTALACIONES.

Es preciso asegurar el mantenimiento, revisión y control de todas las instalaciones, equipos e instrumentos de prueba. Se debe contar con un sistema documentado que asegure el uso correcto de los mismos. Los registros deben de mantenerse y estar disponibles durante plazos acordados. Algunas consideraciones de relevancia por parte de ICH son:

Deben de haber áreas definidas o sistemas de control para las siguientes actividades:

- *Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de materiales de ingreso, pendientes de liberación o rechazo.*
- *Cuarentena antes de la liberación o rechazo de intermediarios.*



- *Muestreo de intermediarios.*
- *Retención de materiales rechazados antes de su disposición final (por ejemplo: regreso, reprocesamiento o destrucción).*
- *Almacenaje de productos liberados.*
- *Operaciones de producción.*
- *Operaciones de empacado y etiquetado.*
- *Operaciones de laboratorio.⁽⁷⁾*

Instalaciones adecuadas de limpieza y baños deben de ser provistas para el personal.

Las Instalaciones de limpieza deben de estar equipadas con agua caliente y fría, jabón o detergente, secadores de aire o toallas. Las Instalaciones de limpieza y baño deben de estar separadas, pero ser fácilmente accesibles a las áreas de producción.⁽⁷⁾

Se deben proveer instalaciones para el aseo personal y/o cambio de ropa. En la Warning Letter Ref: 2003-DAL-WL-01 se encuentran desviaciones con respecto a las Instalaciones como por ejemplo la presencia de óxido en diferentes áreas del laboratorio en cuestión.⁽¹⁸⁾

El tener un lugar de trabajo bien diseñado y posteriormente mantenido en condiciones de trabajo óptimas es muy importante en toda industria, pero toma más relevancia en la industria farmacéutica en principio porque la calidad no es una ventaja competitiva; la calidad es obligatoria. Por otra parte, se optimiza la actividad productiva al destinar áreas para uso exclusivo evitando el desorden y llevando un control. También es importante que el personal encargado del mantenimiento de las Instalaciones y de los equipos esté calificado y se involucre con los conceptos de calidad para poder tener un equipo de trabajo homogéneo en el sentido producción/calidad/producción.



CAPITULO 2. ACCIONES A SEGUIR PARA LA PREVENCIÓN DE PFDE O ATÍPICO.

2.1 BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.

Por razones históricas, las Buenas Prácticas de Fabricación (BPM, BPF, GMP's, PAM) fueron llamadas así porque se aplican a las operaciones de fabricación; sin embargo con el tiempo, las Buenas Prácticas de Fabricación han tenido aplicaciones más amplias y un alcance más específico.

Las Buenas Prácticas de Fabricación son una serie de principios, normas, actividades y reglas básicas que nos definen la manera correcta de fabricar y manejar un producto; controlando su producción y las actividades anteriores y posteriores a la misma, para que el producto tenga y mantenga la calidad deseada y requerida.

De acuerdo con la normatividad nacional (NOM-059-SSA-1993) las Buenas Prácticas de Fabricación son un "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."⁽¹¹⁾

En la normatividad internacional encontramos por ejemplo la definición de la OMS:

Las Buenas Prácticas de Fabricación son parte del aseguramiento de la calidad el cual garantiza que los productos son consistentemente producidos y controlados de acuerdo con los estándares apropiados para su uso así como los requeridos para su comercialización. Las BPM están dirigidas primeramente a disminuir los riesgos inherentes en cualquier producción farmacéutica.⁽²³⁾

Tales riesgos son esencialmente de dos tipos: Contaminación cruzada (en particular de contaminantes inesperados) y mezclas (confusión) causadas por ejemplo, etiquetas incorrectas.



Siguiendo las BPF:

- a) *Todos los procesos de manufactura deben de estar claramente definidos, sistemáticamente revisados, y tener la capacidad de manufacturar productos farmacéuticos que cumplan consistentemente con las especificaciones.*
- b) *Realización de Calificación y Validación.*
- c) *Proveer los insumos requeridos, incluyendo*
- d) *Personal entrenado y calificado.*
- e) *Espacio e instrucciones adecuadas.*
- f) *Equipo y Instalaciones apropiadas.*
- g) *Materiales, contenedores y etiquetas apropiadas.*
- h) *Instrucciones y procedimientos aprobados.*
- i) *Transporte y almacenamiento adecuados.*
- j) *Personal, laboratorios y equipo adecuados para realizar controles en proceso.*
- k) *Las instrucciones y procedimientos deben de ser escritos claramente y en lenguaje no ambiguo.*
- l) *Los operadores deben de estar entrenados para realizar los procedimientos correctamente.*
- m) *Los registros deben de ser hechos (manualmente y/o por instrumentos de registro) durante la manufactura para demostrar que todos los pasos requeridos han sido realizados y que la cantidad y calidad del producto son las esperadas; cualesquiera desviaciones significativas son completamente registradas e investigadas.*
- n) *Deben de existir registros de manufactura y distribución del producto que permitan la trazabilidad de la historia de un lote, deben de ser guardados en forma accesible y comprensible.*
- o) *Un apropiado almacenaje y distribución de los productos para minimizar cualquier riesgo a su calidad.*
- p) *Debe de existir un sistema para retirar de la venta cualquier lote de producto.*



- q) *Las quejas sobre producto vendido deben de ser examinadas e investigadas las causas de los defectos de calidad y tomar medidas apropiadas al respecto de los productos defectivos para prevenir la recurrencia.*⁽²³⁾

Lo que es un hecho es que las Buenas Prácticas de Fabricación nos marcan el sendero correcto por el que debe guiarse la elaboración de medicamentos con calidad y las medidas para mantenerla.

Todo empleado farmacéutico debe, por obligación y convicción, tener un conocimiento profundo de las BPM no importando el nivel en el que se encuentre dentro de la empresa; debe cumplirlas de manera personal y en equipo; debe de hacerlas cumplir; debe de estar convencido de su importancia y utilidad; debe transmitir su conocimiento y experiencia a otras personas; debe de estar actualizado y aplicarlas permanentemente en su trabajo diario.

No deben necesitarse muchos argumentos para convencer sobre la imperiosa necesidad de la calidad; mucho menos cuando estamos hablando de medicamentos.

La fabricación de medicamentos implica una gran responsabilidad y un fuerte compromiso; por ello, se han definido reglas, normas y medidas que buscan la producción de medicamentos con calidad.

Las Buenas Prácticas de Fabricación, impuestas por las normatividades oficiales logran que los medicamentos sean:

- Efectivos (es decir, que sirvan para lo que fueron diseñados).
- Puros (es decir, libre de agentes contaminantes indeseables).
- Seguros (esto es, que el consumidor no corra riesgos al administrárselos).
- Estables (es decir, que sus propiedades se mantengan por un periodo de tiempo razonable y conocido).

Las Buenas Prácticas de Fabricación fueron creadas para la industria farmacéutica con la conciencia de la imperfección humana, teniendo claro que dicha imperfección debe ser superada para evitar, a toda costa, los errores, la contaminación, los defectos, las mezclas y las confusiones y al mismo tiempo, para lograr que los medicamentos tengan y mantengan las 4 características de calidad descritas previamente.



El seguir las BPF, nos ayuda a evitar PFDE ya que fueron hechas para eso, lo importante es tener una cultura y educación empresarial basadas en las Buenas Prácticas de Fabricación.

2.2 BUENAS PRÁCTICAS DE DOCUMENTACIÓN.

La columna vertebral de un sistema de calidad efectivo es la documentación, por ello, es importante diseñar, desarrollar, preparar, difundir e instrumentar un sistema de documentación (Manuales, Procedimientos, Planes, Programas, Especificaciones) que impulse el éxito consistente de todas las actividades y operaciones que tienen que ver con el logro de la calidad en una empresa.⁽²³⁾

Un sistema de calidad efectivo no es tan sólo un conjunto de reglas para la producción con calidad. Un sistema de calidad también es una manera de asegurar que no se presenten los mismos problemas; ello se logra a través de procedimientos que permitan identificar, investigar, resolver y prevenir problemas relacionados con la calidad. Igualmente, el sistema de calidad debe permitir la detección de áreas de oportunidad” para lograr una mejora continua y permanente.

Un sistema de calidad efectivo debe de ser lo suficientemente claro para que los empleados sepan exactamente cuál es el procedimiento a seguir, en todo momento. El sistema de calidad debe de hacer posible satisfacer las exigencias en formas nuevas y cada vez más efectivas; por lo tanto, es preciso que, como parte de la dinámica empresarial, los procedimientos sean actualizados en un periodo determinado, así mismo cuando haya cambios en los métodos, procesos y en la regulación; de otra manera, el sistema se convertirá en un obstáculo.⁽²⁾

Al respecto se tienen las siguientes normas para la industria farmacéutica:

- En México: PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998). En su apartado #7. Documentación.
- E.U., Japón, Unión Europea (ICH): Guía de Buena Práctica de Manufactura para Ingredientes Farmacéuticamente Activos, en su apartado # 6. Documentación y registros.



- Europa (EUROPEAN COMMISSION): En su Volumen 4 Buenas Prácticas de Fabricación. Capítulo 4. Documentación.
- E.U en su Código de Regulaciones Federal sección 211.180. Subparte J – Registros y Reportes.

Destacan el empleo de procedimientos escritos y demás documentación relevante (legal y técnica) así como la realización de registros oportunos y confiables.

El sistema de documentación incluye la emisión, revisión, autorización, capacitación, difusión, implantación, control, actualización, modificación, comprobación y optimización de toda la documentación involucrada con las operaciones y actividades de la empresa farmacéutica.

Pero todo esta normatividad sobre una buena documentación y su importancia dentro de la industria farmacéutica no son suficientes si no se cuenta con el apoyo tanto de la gerencia a todos sus niveles, supervisores, inspectores y operadores de todos los departamentos de una empresa, así como el compromiso de seguir, mejorar y difundir procedimientos. Es conveniente el involucrar a los operadores y dejar a un lado el pensamiento de que no se puede aprender de ellos, por lo que es menester generar un sentido de pertenencia y posteriormente trabajo en equipo. Con un sistema de documentación se podrán evitar confusiones y malos entendidos, el no tener la información a tiempo, no tener la información correcta para resolver un problema y de esta forma se estaría previniendo producir medicamentos que no cumplan con las especificaciones previamente establecidas.

2.3 SISTEMA DE REPORTE E INVESTIGACIÓN DE DESVIACIONES.

La documentación de acciones o eventos “atípicos” (desviaciones) de un proceso, método de análisis, de un producto o de un diseño, es fundamental; por ello se debe de establecer un sistema adecuado para el control y seguimiento de desviaciones.

Cualquier desviación en el proceso de fabricación de un medicamento incluyendo los métodos de análisis y todos los departamentos requiere ser documentada, revisada y aprobada por los responsables de los departamentos de Producción y de Garantía de Calidad. Estas desviaciones deberán ser documentadas en el momento que ocurran.⁽²¹⁾

Haciendo uso de este sistema de control, un grupo multidisciplinario investiga y concluye si las desviaciones tuvieron influencia crítica en la calidad del producto.



El Sistema de Control de Desviaciones establece las investigaciones suficientes para determinar el impacto del evento “atípico” en las características de calidad del producto y documenta las acciones que deberán realizarse para que dicho evento “atípico” no se presente en el futuro.

En el PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998). Se establece que:

9.5.1.14 El personal encargado de la producción y de la unidad de calidad, deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación al procedimiento de producción y definir las acciones que procedan según el caso.⁽¹²⁾

Es importante hacer que el personal comprenda que una desviación no es un castigo, ni se trata de encontrar culpables; al contrario una desviación reportada, documentada e investigada a tiempo ayuda a evitar pérdidas. Aquí se debe de dar un cambio en la cultura de la empresa y principalmente en las empresas donde por cultura se tiende a buscar culpables en lugar de soluciones. Una vez encontrada la solución será más fácil prevenir que se genere Producto Fuera de Especificaciones.

2.4 CONTROL DE CAMBIOS.

Como hemos visto, la documentación de los cambios realizados en un proceso o método de análisis, en un producto o en un diseño, es vital, por ello se debe establecer un sistema adecuado para el Control de Cambios. De hecho, el PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998), lo deja claro:

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.⁽¹²⁾

Haciendo uso de este Sistema de Control de Cambios, el Comité Técnico investiga y concluye si el cambio o los cambios propuestos tienen influencia en la calidad del producto.

El Sistema de control de Cambios precisa, por anticipado, si algún cambio propuesto o requerido, no afectará las características de calidad predefinidas y, con una serie de pruebas, se redefinen las condiciones y se establecen los requisitos que deben observarse antes de implantar el cambio.⁽²⁾

El procedimiento de control de cambios es un sistema formal de monitoreo, por medio del cual los cambios propuestos son revisados, justificados, documentados, aprobados e implantados. Los miembros del Comité son responsables de revisar la propuesta del cambio a determinar el efecto que pudiera existir por el cambio sobre la calidad de los productos y seguridad del personal para asegurar que:

- a) El cambio propuesto no afecta de manera adversa la calidad del producto;
- b) Los riesgos al personal y/o medio ambiente derivados del cambio son revisados y eliminados o disminuidos.

Después de que el cambio ha sido implementado, debe de haber una evaluación de los primeros lotes producidos o evaluados bajo dicho cambio.

El control de cambios es importante ya que no se podrán realizar cambios en los métodos, procesos y documentación sino tienen una razón totalmente justificada, así mismo tener un registro ayuda a saber el comportamiento de los procesos y así se podrán evitar problemas de Producto Fuera de Especificaciones ya que se tendrá un antecedente y se sabrá que hacer y que modificar para solucionar el problema. Ningún cambio debe de ser implementado si no ha sido aprobado.⁽²⁾



2.5 REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO.

La Revisión Anual de Producto es un análisis histórico de calidad, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional e internacional, así como los lineamientos internos de la compañía.

Puede decirse que la Revisión Anual de Producto es básicamente la forma de acumular conocimientos y experiencia de una manera coherente y consistente con relación al comportamiento de los procesos para estar en condiciones de modificar los factores de entrada que permitan generar mejoras en los procesos y en los productos progresivamente.⁽⁴⁾

En el siglo pasado se pensaba que entre más producto se manufacturaba era mejor y no se hacía hincapié en la calidad. En la actualidad ese pensamiento está cambiando y se está encaminando a un futuro en el que la competitividad cada vez es mayor y en donde se requieren al mismo tiempo calidad/producción/calidad, por lo que es menester el conocer y aplicar todas las herramientas necesarias para poder tener y mantener la calidad de los productos.

La Revisión Anual de Producto ofrece como beneficios:

- Reducción de costos. Mediante la Revisión Anual de Producto se generan procesos más eficientes, ya que se obtienen operaciones cada vez más controladas y consistentes mediante la recopilación de la información y su posterior análisis trayendo como consecuencia, la reducción del número de pérdidas, reprocesos, retrabajos, rechazos, repeticiones de análisis, desviaciones, controles de cambio, resultados fuera de especificaciones entre otros.⁽⁴⁾

Esto es posible siempre y cuando se generen acciones correctivas o de mejora a partir de los datos obtenidos

- Control total de calidad. Se tiene una mayor confianza en la calidad del producto, ya que a través del análisis de muestras de producto terminado resulta en ocasiones imposible detectar cierto tipo de defectos en los productos. Desde el punto de vista de estadística y por naturaleza, sería impráctico analizar cada unidad de producto para verificar el cumplimiento de todas las especificaciones así como no es usual representar el control de calidad al final de un lote de producción



sobre la base de una muestra al azar. La Revisión Anual de Producto permite alcanzar y mantener una continuidad de la operación-historia progresivamente.⁽⁴⁾

La Revisión Anual de Producto, también permite observar las tendencias del producto y por lo tanto de los procesos, esto es de gran utilidad porque sirve como un medidor de los cambios que se deben realizar y dar la pauta de por dónde se deben realizar esos cambios.

Es importante el conocer los recursos con los que se dispone, para asignar un equipo el cual se encargue de realizar la Revisión Anual de Producto, sin desocupar sus actividades diarias. Ya que muchas veces el tener otras actividades que se consideran de mayor importancia, resulta en una falta de interés y de compromiso con la actividad alterna.

2.6 VALIDACIÓN.

El objetivo de la validación es establecer evidencia documentada que provea un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico consistentemente producirá un producto que cumple con las especificaciones predeterminadas y con los atributos de calidad.

En el PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, ya se menciona un apartado de Validación, el objetivo indiscutible es de tener evidencia de que los procesos utilizados para la manufactura de un producto, darán como resultado un producto que cumple consistentemente con las especificaciones preestablecidas.

Dentro de este apartado es importante mencionar el referente a:

14.11 Mantenimiento del estado validado.

14.11.1 Se debe garantizar el mantenimiento del estado validado mediante la verificación del cumplimiento de los siguientes sistemas y programas de soporte:

14.11.1.1 Sistema de control de cambios.

14.11.1.2 Sistema de calibración.

14.11.1.3 Programa de mantenimiento preventivo.

14.11.1.4 Sistema de calificación de personal.

14.11.1.5 Sistema de auditorías técnicas.

14.11.1.6 Sistema de desviaciones.



14.11.2 Cuando haya cambios significativos a los programas y sistemas mencionados debe llevarse a cabo una recalificación o revalidación.

14.11.3 Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los protocolos correspondientes.

14.11.4 La vigencia de la calificación de la ejecución o desempeño (CE) y las validaciones no puede ser mayor de cinco años, al término de la cual debe llevarse a cabo la recalificación de desempeño o revalidación.⁽¹²⁾

Cuando se realiza la validación de un proceso se establece que si no hay cambios en los lotes validados, todo permanecerá igual. Sin embargo, esto es muy difícil de mantener, porque algunos ingredientes o condiciones del proceso cambiarán, ya sea porque se cambia de proveedores o habrá que hacer pequeñas modificaciones a los equipos y por lo tanto que las condiciones bajo las cuales el proceso fue validado ya no serán las mismas, ni los mismos materiales. Habrá muchos cambios pequeños que los operadores introducirán durante el tiempo, o el equipo se moverá de un lugar a otro donde la humedad tal vez será mayor o menor. Se conseguirá un nuevo proveedor de un material, y el nuevo material tal vez cumpla con las especificaciones, pero pudiera ser diferente en su morfología, flujo, o una de las posibles características. Nunca será real que se tengan las mismas condiciones.⁽¹⁾ Por lo que es importante mantener el estado validado.

Así mismo en la actualidad se está cambiando hacia tecnologías de monitoreo en línea: Infrarrojo cercano y espectroscopia acústica para reunir datos de los procesos, lo que se ha llamado Tecnología Analítica de Proceso (PAT: Process Analytical Technology). La FDA define la PAT como:

“ Un sistema para diseñar, analizar y controlar la manufactura a través de mediciones de calidad crítica y desempeño de los atributos de materias primas y materiales en proceso con el fin de asegurar la calidad final del producto.”⁽¹⁴⁾

Con estas tecnologías se tendrá una mejor comprensión del proceso y por tanto un mejor control. La validación es una herramienta de gran utilidad para poder comprender el proceso, y ayuda a evitar la generación de PFDE ya que se conoce y entiende el proceso por medio de la validación.



2.7 AUDITORÍAS.

Una auditoría es una actividad planeada y documentada que es llevada a cabo con el propósito de determinar por medio de la investigación y evaluación de evidencia objetiva, el cumplimiento de los elementos del programa bajo revisión.

Como actividad documentada se tiene que una auditoría comienza con un plan escrito y termina con un reporte formal. Evidencia objetiva, incluye observaciones, hallazgos, procedimientos, datos, registros, políticas y reportes, entre otros elementos que aporten dicha evidencia.

El propósito de las auditorías es el de:

- Identificar deficiencias en el cumplimiento de BPM's.
- Identificar desviaciones contra los estándares y prácticas de la industria.
- Identificar potenciales riesgos de incumplimiento regulatorio en base a las interpretaciones de la entidad regulatoria.

De igual forma que para la validación en el proyecto de norma 059 se incluye ya un apartado de Auditorías:

17. Auditorías técnicas.

17.1. Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas y externas.

17.1.1 Las auditorías internas deben cubrir todos los puntos incluidos en este proyecto de norma oficial mexicana.

17.1.2 Las auditorías externas incluyen a proveedores, prestadores de servicios y maquiladores que impacten al proceso de fabricación y la calidad del producto, en lo aplicable de este proyecto de norma oficial mexicana.

17.2 Debe existir un PNO que describa el sistema de auditorías, que incluye al menos:

17.2.1 Un programa calendarizado.

17.2.2 Selección, entrenamiento y calificación de auditores.

17.2.3 Evidencia documentada de las auditorías y su seguimiento.

17.2.4 Efectividad de las acciones correctivas tomadas.⁽¹²⁾



La importancia de las auditorías radica en encontrar fortalezas y debilidades, áreas de mejora, recurrencia de problemas de calidad y retroalimentación objetiva.

Los beneficios que las auditorías nos ofrecen pueden ser:

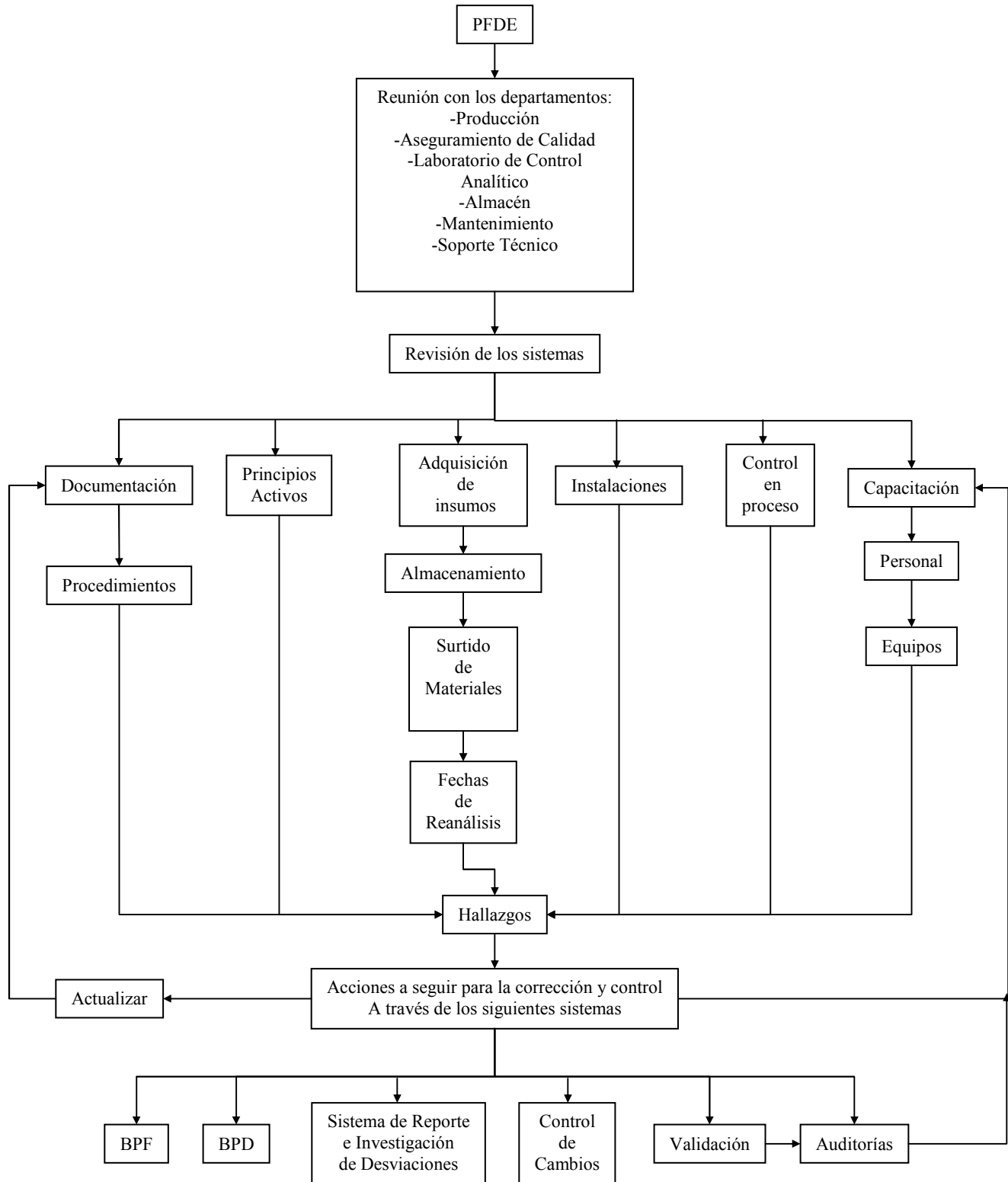
- Monitorear la mejora continua.
- Monitorear la calidad del producto.
- Cumplir con los requisitos.
- Monitorear la efectividad del personal.

Se debe de conformar un equipo auditor en donde se encuentren representados todos los departamentos involucrados en la manufactura del producto, así mismo las personas en este grupo auditor deben de estar comprometidos con la calidad del producto y de los procesos.⁽²⁾

Las auditorías dan la posibilidad de analizar a detalle los procesos, permiten el saber los problemas actuales y los potenciales problemas. Así mismo, ayudan a encontrar las fortalezas y debilidades, información importante para prevenir Producto Fuera de Especificaciones.



Diagrama de flujo para la investigación de PFDE.





CAPÍTULO 3. CASO PRÁCTICO.

Un laboratorio fabrica un producto farmacéutico, en el cual se han presentado dos problemas de Resultados Fuera de Especificaciones:

Problema 1: Se han encontrado frascos de producto con menos tabletas de las indicadas en la etiqueta .

Problema: 2: La humedad de las tabletas sobrepasa el límite superior.

Evidentemente se enfrentan dos problemas muy serios, ya que la falta de tabletas en el frasco indica que algo dentro del proceso de acondicionado está fallando. Por otro lado, algo en el análisis de humedad en el laboratorio está fallando o algo durante el proceso de manufactura está afectando la humedad del producto. Después de investigar en el laboratorio, se concluye que la causa No es asignable al laboratorio. Al descartar que la causa raíz fuera por parte del Laboratorio de Control Analítico, es necesario investigar el proceso de manufactura.

El problema con la humedad es grave ya que los estudios de estabilidad revelan que si se incrementa la humedad aumentan las impurezas del principio activo.

Dentro de este contexto se realizan juntas para resolver los problemas, en dichas juntas se convoca a los departamentos de Aseguramiento de Calidad, Producción, Almacén, Laboratorio de Control Analítico, Soporte Técnico y Mantenimiento.

De aquí se origina el problema de no saber cómo empezar a investigar y resolver los problemas. Por otra parte, es muy común que en este tipo de situaciones se empiece a buscar culpables en lugar de buscar soluciones.

Por lo tanto, es recomendable el tener una guía para poder empezar a resolver este tipo de problemas, haciendo un seguimiento de los sistemas y acciones propuestos en la guía se tiene lo siguiente:

- La documentación, debe estar actualizada y debe de ser conocida por todos los empleados involucrados en la manufactura del producto.
- Es importante conocer cuáles son el principio activo y excipientes, en este caso la función del principio activo es combatir la úlcera gástrica. Este principio activo también es utilizado como abortivo, razón por la cual es controlado.



Se sabe que la humedad afecta considerablemente al principio activo, aumentando las impurezas.

- El saber que el principio activo y las materias primas provienen de un proveedor certificado y que este último informa de los cambios que ha hecho en sus procesos, ayuda a concentrar la investigación solo a los departamentos de la planta.
- En este caso el principio activo tenía que estar almacenado a temperatura de refrigeración. Se almacenaba en forma correcta y mantenido en condiciones óptimas para su uso.
- El surtido de principio activo y excipientes se realizaba en un área con condiciones de temperatura y humedad dentro de los límites establecidos.
- Las fechas de reanálisis del principio activo eran de un año y se encontraban vigentes.
- De acuerdo a los registros de capacitación, el personal encargado de la manufactura y acondicionado del producto, estaba entrenado y capacitado.
- Con respecto a la calibración y mantenimiento de la máquina llenadora, se enfrentó el problema de que ya estaba descontinuada y se tenía que reparar el detector óptico.
- La fabricación de este producto se realizaba en una pequeña área separada y dedicada, de tal forma que estaba aislada de la planta donde se manufacturaban la mayor parte de los productos. Se contaba con una máquina controladora la cual proporcionaba las condiciones de temperatura y humedad para la fabricación.

Al analizar cada uno de los puntos anteriores se obtienen los siguientes hallazgos:

- En la documentación involucrada en la manufactura de este producto, se encontró que los procedimientos de muestreo del producto como granel, no estaban actualizados ni eran lo bastante claros en la forma de muestreo. Por lo que el personal de Aseguramiento de Calidad no muestreaba de forma correcta ya que solo lo hacía en una bolsa de plástico la cual se cerraba con un cinturón de plástico. Por lo que se encontró que la causa asignable al problema era una mala capacitación y técnica de muestreo por parte del personal de Aseguramiento de Calidad. Esto se comprobó al realizar dos análisis uno como granel y otro como producto terminado, obteniendo como resultados que el producto como granel no



cumplía y el producto terminado y acondicionado con sílica gel cumplía con la especificación de humedad.

- ❑ El personal operativo desconocía el efecto de la humedad sobre el medicamento, ellos sólo sabían que las condiciones de fabricación eran especiales y que la humedad afectaba al principio activo, pero no sabían que la humedad por encima del límite superior generaba mayor cantidad de impurezas.
- ❑ Con respecto al proveedor del principio activo se le preguntó sobre los cambios en la manufactura del principio activo y no se reportó cambio alguno.
- ❑ En lo referente al almacenamiento no se encontró causa asignable a este último.
- ❑ En el caso de la máquina llenadora se encontró que la causa del problema era que no se podía arreglar el detector óptico, pero como acción correctiva se decidió reforzar la supervisión en el proceso de acondicionado.

El seguir la guía dio pauta para tomar las siguientes acciones:

- Reforzar las Buenas Prácticas de Fabricación, con un curso impartido tanto para personal operativo como supervisores, para prevenir que ocurriera un mal muestreo por parte del Supervisor de Aseguramiento de Calidad. Este curso quedó registrado por el departamento de Capacitación.
- Adaptar un detector óptico equivalente a la máquina llenadora.
- Realizar una auditoría a la planta, donde se encontraron áreas de oportunidad.
- Investigar de forma sistemática y no empezar a especular o buscar culpables.
- Tener un control de los cambios necesarios, en este caso en particular para poder cubrir los requerimientos de humedad y cantidad de tabletas por frasco.
- Utilizar información como la Revisión Anual de Producto para monitorear el comportamiento del producto y ver como afectaba la humedad al principio activo.
- Realizar una validación y auditorías ya con los cambios aprobados.
- Se tomó la decisión de que realizar una supervisión efectiva para el proceso de manufactura, desde recepción y surtido de muestras hasta el acondicionado como producto final.



CAPÍTULO 4. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Durante el presente trabajo se revisó la importancia de los diferentes sistemas y acciones a seguir en la manufactura un producto farmacéutico, para prevenir la manufactura de PFDE o atípico.

La documentación es un sistema fundamental para la prevención de PFDE ya que evita confusiones, y es la guía en todas las actividades a realizar y verificar. Una inadecuada documentación generaría además de PFDE, confusiones, malos entendidos y un caos dentro de la empresa por eso importante tener un sistema coherente, consistente y constantemente actualizado.

El tener excipientes y principios activos que no cumplan nuestras especificaciones de calidad evidentemente, tendrá consecuencias en los productos, ya que no se puede ni se debe ingresar a los procesos materias primas sin calidad, para obtener productos de calidad. Es importante comprar excipientes y principios activos de calidad para generar productos de calidad.

El almacenamiento y surtido son parte importante del proceso de manufactura. Tener materias primas, producto intermedio, graneles y/o producto terminado en malas condiciones de almacenamiento y mal surtidos, resta calidad a los productos.

La capacitación es fundamental para poder evitar PFDE y para poder crecer como empresa. Una compañía que no brinda capacitación y mejora continua a sus empleados esta destinada a tener problemas que finalmente la llevarán al fracaso. Pero una empresa debe tener capacitación y mejora continua para asegurar que sus procedimientos se realizan de manera correcta y de esta forma se estarán previniendo la aparición de PFDE.

La calibración y mantenimiento de todos los equipos e instrumental utilizado, tanto para la producción, así como para la medición durante proceso y la evaluación final es importante, ya que sirven para monitorear el producto desde el inicio hasta el final. Si estos equipos estuvieran en mal estado, sin mantenimiento, si los instrumentos y aparatos no estuvieran calibrados y calificados se tendrían problemas al no poder ver lo que en realidad está pasando en el proceso y se podrían producir PFDE.



El Control de Proceso, es tener un monitor durante la fabricación, para detectar los problemas antes de que impacten en la calidad del producto.

Las Instalaciones, son importantes ya que es el lugar de trabajo y deben de estar ordenadas, limpias de acuerdo a procedimiento y diseñadas para ser funcionales y evitar generar PFDE.

Las BPF, BPD, Sistema de desviaciones, Control de Cambios, Revisión Anual de Producto, Auditorías y Validación son acciones y sistemas que nos ayudan a prevenir Producto Fuera de Especificaciones ya que:

- Ayudan a monitorear el proceso de manufactura, por lo que se pueden detectar problemas antes y durante el proceso.
- Se tiene un control y una justificación de cambios mayores a el proceso.
- Ayudan a mantener el estado validado y con esto un estado de control del proceso.
- Dan una visión de los cambios que se deben de hacer para optimizar los procesos de una forma coherente y lógica.

Con base en lo anterior se puede decir que dando seguimiento a estos sistemas y acciones se puede prevenir la generación e PFDE o atípico.



CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES.

- Es posible implementar una guía para la prevención de Producto Fuera de Especificaciones, la cual ayuda tanto a la prevención, investigación así como a decidir sobre las acciones preventivas y correctivas en caso de presentarse un PFDE.
- Se identificaron los sistemas críticos y las acciones involucradas en la manufactura de medicamentos, a seguir en caso de presentarse un PFDE.
- Se utilizó esta guía en la investigación y acciones tomadas para resolver un problema de falta o exceso de tabletas de las indicadas en el marbete y humedad por encima del límite superior de un medicamento.
- Adicionalmente de servir como guía en la investigación, el presente trabajo también ayudó a identificar la causa raíz del problema.



REFERENCIAS.

- 1.- BUSH Laura. The End of Validation As We Know it?. *Pharmaceutical Technology* [en línea]. 2005, Aug [fecha de consulta: 22 Marzo 2006]. Disponible en: <<http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=173672>>.
- 2.- CAMACHO, Pedro. Curso de Buenas Prácticas de Fabricación. Puede pedirse a: Servicios Externos Integrales, S.C., México, D.F.
- 3.- COMISIÓN interinstitucional de prácticas adecuadas de manufactura farmacéutica. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. 3ª Ed. México, 1989. 1-2 p.
- 4.- COMISIÓN interinstitucional de prácticas adecuadas de manufactura farmacéutica. Revisión Anual de Producto. México, 1999. 10-12 p.
- 5.- EUROPEAN Commission. *Good manufacturing practices. Medicinal products for human and veterinary use*. [en línea]: European Commission. 1998 [fecha de consulta: 19 marzo 2006]. Disponible en: <<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/download/volpdf/vol4/vol4en.pdf>>.
- 6.- HEALTH Canada. Health Products and Food Branch Inspectorate. *Good Manufacturing Practices Guidelines*. [en línea]: Health Canada. 2002 [fecha de consulta: 22 marzo 2006]. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/2002v2_e.pdf>.
- 7.- INTERNATIONAL Conference on Harmonisation (ICH). Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. [en línea]: ICH Steering Committee. 2000 [fecha de consulta: 22 marzo 2006]. Disponible en: <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA433.pdf>>.
- 8.- INTERNATIONAL Conference on Harmonisation (ICH). *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Products: Chemical Substances*. [en línea]: ICH Steering Committee. 1999 [fecha de consulta: 19 marzo 2006]. Disponible en: <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA430.pdf>>.
- 9.- KIEFFER Robert G. Procedures improving your quality. *Pharmaceutical Technology* [en línea]. 2003, Jan [fecha de consulta: 22 Marzo 2006]. Disponible en: <<http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard/pharmtech/022003/42757/article.pdf>>.



- 10.- RUSSELL, J.P. Guía de Técnicas de Auditoría de Procesos. México D.F., Panorama Editorial. 2005. 18 p.
- 11.- SECRETARIA de Salud (México). Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. NOM-059-SSA1-1993. México, D.F., 1998. 18 p.
- 12.- SECRETARIA de Salud (México). Proyecto de Norma Oficial Mexicana. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. PROY-NOM-059-SSA1-2004. DF, México, 2004. 3-6,8,15,16,27,28 p.
- 13.- SEITZ, C. Productividad y calidad: dos conceptos complementarios. *Enfarma*, 6(2): 36-40, 2005.
- 14.- SOUZA, Doug. Business Efficiency and Regulatory Compliance. *Pharmaceutical Technology* [en línea]. 2005, Nov [fecha de consulta: 22 Marzo 2006]. Disponible en: <<http://www.pharmtech.com/pharmtech/content/printContentPopup.jsp?id=261887>>.
- 15.- TENNANT, Geoff. Six Sigma. Control estadístico del proceso y administración total de la calidad en manufactura y servicios. México D.F., Panorama Editorial. 2002. 17 p.
- 16.- US Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry: Investigating Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production*. [en línea]: Food and Drug Administration. 1998 [fecha de consulta: 19 marzo 2006]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/cder/guidance/1212dft.pdf>>.
- 17.- US Food and Drug Administration (FDA). *Warning Letter*. [en línea]: Food and Drug Administration. 2002 [fecha de consulta: 19 marzo 2006]. Disponible en: <http://www.fda.gov/foi/warning_letters/g3212d.htm>.
- 18.- US Food and Drug Administration (FDA). *Warning Letter*. [en línea]: Food and Drug Administration. 2002 [fecha de consulta: 19 marzo 2006]. Disponible en: <http://www.fda.gov/foi/warning_letters/g3626d.htm>.
- 19.- US Food and Drug Administration (FDA). *Warning Letter*. [en línea]: Food and Drug Administration. 2003 [fecha de consulta: 19 marzo 2006]. Disponible en: <http://www.fda.gov/foi/warning_letters/g4296d.htm>.
- 20.- US Food and Drug Administration (FDA). *Warning Letter*. [en línea]: Food and Drug Administration. 2003 [fecha de consulta: 19 marzo 2006]. Disponible en: <http://www.fda.gov/foi/warning_letters/g4355d.htm>.



-
- 21.- US General Services Administration. *Code of Federal Regulations Title 21 parts 210 and 211*. [en línea]: Food and Drug Administration. [fecha de consulta: 22 marzo 2006]. Disponible en: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>>.
- 22.- VALADEZ Eslava Pedro Salvador. Propuesta de guía para el reporte e investigación de resultados fuera de especificaciones. Tesis (Especialista en Farmacia Industrial). DF, México, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, 1995. 4-5 p.
- 23.- WORLD Health Organization (WHO). *Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles*. [en línea]: World Health Organization. 2003 [fecha de consulta: 19 marzo 2006]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190_part1.pdf>.