



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

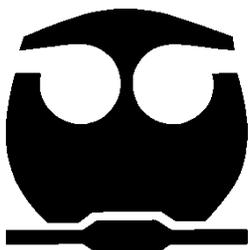
**DISPENSARIO, PUNTO DE ENLACE ENTRE EL
ALMACÉN Y PRODUCCIÓN**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN
CONTINUA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

CAROLINA JAZMÍN CASTILLO LÓPEZ



MÉXICO D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ
VOCAL: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
SECRETARIO: MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ
1^{ER} SUPLENTE: FRANCISCO GARCÍA OLIVARES
2^{DO} SUPLENTE: JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:
FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA**

ASESOR:
MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ _____

SUSTENTANTE:
CAROLINA JAZMÍN CASTILLO LÓPEZ _____

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme las herramientas necesarias para forjarme como profesional, a la Facultad de Química porque en sus aulas me convertí en una mujer universitaria de sangre azul y piel dorada.

A la Mtra. Ma. Ivette Gómez Sánchez por sus conocimientos, paciencia y dedicación para la realización de este trabajo.

Al jurado la Mtra. Socorro Alpizar y Mtra. Georgina Maya por sus valiosas aportaciones y comentarios.

DEDICATORIAS

A mis padres Ricardo Castillo y Gemma López por darme la vida, su cariño, paciencia y esfuerzo; porque siempre cuento con ustedes, por alentarme siempre a perseguir mis sueños, los quiero...

A Ricardo (Ricky): por ser el mejor hermano y amigo, siempre estamos aprendiendo juntos, por tu paciencia y cariño, gracias.

A mi mejor amiga, me escuchas y comprendes cuando lo necesito, además de siempre tener el consejo perfecto, mil gracias Gemma.

A la Familia López García, porque siempre puedo contar con ustedes, en especial gracias a mis Abuelitos: Rogelio y Esperanza por siempre encontrar en ustedes sabios consejos y palabras de aliento.

A mis amigas: Sofy, Toñita, Adriana, Karla, Paty, Fanny y Ara, porque comenzar con ustedes esta aventura fue muy bueno.

A mis amigos: Adrián, Yeco, Rodrigo, Cristian, Rocko, Pavel, Selene y Ara, porque con ustedes compartí más que horas de clase, fueron horas de experiencias y aventuras inolvidables, los quiero.

A Carlos, por el apoyo y cariño que siempre encuentro en ti, gracias.

ÍNDICE

I. OBJETIVOS	6
II. INTRODUCCIÓN.....	7
III. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (BPF).....	9
IV. PROCESO DE MANUFACTURA.....	16
V. REGULACIÓN INTERNACIONAL (ICH).....	25
VI. REGULACIÓN NACIONAL.....	32
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	43
VIII. CONCLUSIONES	45
IX. BIBLIOGRAFÍA:	46

I. OBJETIVOS

General:

- Mostrar la importancia del Dispensario como punto de enlace entre el Almacén y Producción.

Particulares:

- Enfatizar las Buenas Prácticas de Fabricación en el Dispensario.
- Comparar los requerimientos de la NOM 059-SSA1-2006 “Buenas Prácticas de Fabricación Para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica” Vs la Guía Q7 “Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para principios activos farmacéuticos” en el Dispensario.

II. INTRODUCCIÓN

El medicamento es tan antiguo como la enfermedad; desde que el hombre padeció sufrimientos físicos buscó remedio para ellos; trastornos, heridas y dolores lo llevaron a procurarse soluciones.¹

Existen datos del período Paleolítico en los que se tiene conocimiento del uso de plantas y partes de animales con fines medicinales. En la antigüedad, la medicina y la farmacia fueron practicadas conjuntamente y generalmente por sacerdotes. Sus teorías tenían mucho de magia, no obstante desarrollaron ciencias como la astronomía, las matemáticas y, en cierto modo, la química, por ejemplo, en Mesopotamia, Egipto y China se usaban procesos químicos para la elaboración de remedios.

Los griegos, que fueron conocedores de las drogas y sus virtudes, propagaron la farmacia en Europa. La escuela de Hipócrates ya hacía uso de muchos preparados terapéuticos. En las columnas del templo dedicado a Esculapio, Dios de la medicina, escribieron ya recetas de algunas combinaciones farmacológicas.

Los romanos profundizaron en el conocimiento de los remedios farmacológicos y aumentaron considerablemente el número de drogas medicinales. Esta ciencia despertó también interés de árabes como Avicena, quienes dejaron escritos referentes a fármacos. Durante la Edad Media este conocimiento fue cultivado especialmente por los monjes; aunque durante siglos, la alquimia y la superstición estuvieron mezcladas con la farmacia.

También en América las culturas indígenas desarrollaron remedios contra las enfermedades a lo largo de los siglos. En Perú se usaba la quina para el tratamiento de la malaria, y los indios yanomamis usaban curare para cazar, paralizando a sus presas con las flechas impregnadas de esta sustancia.

Una figura clave en el siglo XVI es la de Paracelso, médico naturista suizo, que insistió en la importancia de la observación directa de la naturaleza y fue el primero en expresar la doctrina que afirma que los procesos vitales son químicos y que, por tanto, en el estudio de la química puede hallarse la curación de las enfermedades. Así, introdujo numerosos remedios químicos y enseñó el uso del azufre, el plomo, el hierro, el antimonio y el cobre.

En el siglo XVII se empieza a utilizar la palabra farmacia en el sentido que tiene actualmente, desarrollándose así una ciencia más compleja, como se refleja en las descripciones de las Farmacopeas Británica y Francesa.

No obstante, hasta el siglo XIX las Farmacopeas estaban integradas por todo un aparato de drogas complicadas, por una parte, a partir de las sustancias simples de la medicina antigua (basada en una mezcla de magia y medicina popular) y por otra, por las drogas metálicas de efectos más violentos que Paracelso había introducido en el Renacimiento.² Las farmacopeas tenían como objetivo armonizar los criterios de composición y preparación de las formulaciones y regular la actuación de los médicos y farmacéuticos; asimismo, poseían la fuerza legal para evitar el intrusismo frecuente así como, los numerosos fraudes y falsificaciones.³

Hasta principios del siglo XIX los boticarios, químicos o los propietarios de herbolarios obtenían sus materias primas (cortezas de plantas, encurtidos, gomas, minerales, etc.) localmente o en otros continentes (el opio en Persia, la ipecacuana y corteza de la quina de América del Sur), adquiriéndolas a través de los especieros y comerciantes.

A partir de estas materias elaboraban los jarabes, ungüentos, tinturas, píldoras, etc.; algunos profesionales confeccionaban mayor cantidad de preparados del que necesitaban.

En este siglo la fabricación de los medicamentos pasó de los métodos manuales a la mecanización de los sistemas productivos. La producción masiva de los recién descubiertos alcaloides fue el punto de partida de una industria que, apoyándose en los avances científicos y técnicos, en la protección de los derechos de propiedad, en la competencia de mercado y en el principio basado en el beneficio y la riqueza empresarial, transformaría el tratamiento farmacológico de la enfermedad al proporcionar medicamentos más seguros y eficaces, de mayor calidad y más económicos por su producción en grandes cantidades, al tiempo que se posibilitaba la búsqueda de nuevos medicamentos mediante una investigación planificada. Por primera vez en la historia un gran número de enfermos podía ser tratado con el mismo medicamento en diferentes partes del mundo.³

La definición de Salud dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a mediados del siglo pasado como “*estado de perfecto bienestar físico, mental y social, y no sólo como ausencia de enfermedad*” trae de la mano la medicación de la vida entera. A lo largo del último medio siglo, el medicamento ha demostrado ser el verdadero “amigo del hombre” al contribuir de manera decisiva e incomparable al incremento de la esperanza de vida y la calidad de ésta.

Actualmente, la fabricación de medicamentos debe responder a ciertos controles de calidad para garantizar su calidad, pureza y eficacia; para ello se crearon las Buenas Prácticas de Fabricación.

III. Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) son un conjunto de lineamientos y actividades relativas al control del personal, equipo, instalaciones, documentación, materiales y en sí todas las etapas del proceso a fin de garantizar que los fármacos elaborados cumplan con las especificaciones establecidas.

La NOM 059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación Para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica⁴, es la que plasma los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor; es obligatoria para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos comercializados en el país, así como los almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.

En el ámbito internacional cada país tiene su propio organismo regulatorio que es el encargado de establecer los requisitos mínimos necesarios para el cumplimiento de las BPF o GMP por sus siglas en inglés (Good Manufacturing Practice); en EEUU el organismo encargado es FDA (Food and Drug Administration) en Europa EMEA (European Medicines Agency) y Japón MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare).

También existe la **Conferencia Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés)** que es la encargada de unificar criterios de los organismos regulatorios de EEUU, Europa y Japón. Para esto la ICH creó Guías para diferentes rubros los cuales son:

- **S – Seguridad** (Recomendaciones para estudios pre-clínicos)
- **E – Eficacia** (Recomendaciones para estudios clínicos)
- **Q – Calidad** (Recomendaciones para estudios de estabilidad o análisis de nuevos ingredientes activos)

- **M – Multidisciplinaria** (Recomendaciones generales para diversos temas)

El propósito es formular recomendaciones para lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las técnicas y los requisitos para el registro de productos, con el fin de reducir o eliminar la necesidad de duplicar las pruebas llevadas a cabo durante la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos.

El objetivo de dicha armonización, es una utilización más económica de las personas, los animales y los recursos materiales y la disponibilidad de nuevos medicamentos, manteniendo al mismo tiempo garantías de calidad, seguridad y eficacia, y las obligaciones reglamentarias para proteger la salud pública

Este documento (Guía Q7) proporciona orientación sobre BPF para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos (API por sus siglas en inglés) en un sistema adecuado de gestión de calidad. También se destina a ayudar y garantizar que las API cumplan con los requisitos de calidad y pureza establecidos.

En la Industria Farmacéutica el cumplimiento de las BPF es indispensable para fabricar y vender productos farmacéuticos con la calidad requerida por el usuario. Las regulaciones existen para proteger al paciente y asegurar que los productos farmacéuticos son fabricados, analizados y etiquetados de acuerdo con estándares aprobados. Asimismo, permiten a las empresas reducir al mínimo – o incluso eliminar- los casos de contaminación.

Cada vez que un paciente tome un medicamento, puede tener la confianza de que este ha sido fabricado de acuerdo con las BPF. Esto, junto con la evaluación de expertos, significa que cada medicamento es seguro de usar y posee la eficacia y calidad requerida.

La calidad en los medicamentos se refiere a que deben de tener las siguientes características:

- **Efectivo:** Que tenga actividad farmacológica; es decir, que provoque el efecto deseado. Para lograr esa efectividad se debe tener el principio activo correcto en concentración y potencia adecuada.
- **Seguro e Inocuo:** Que pueda usarse sin causar efectos tóxicos injustificables en el consumidor (paciente).
- **Puro:** Libre de agentes contaminantes indeseables.
- **Estable:** Que el medicamento contenido en un envase determinado mantenga sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas en los límites de tiempo especificados.
- **Correctamente Acondicionado:** Empacado y etiquetado adecuadamente. El empaque es importante para la protección, estabilidad y manejo del producto; la etiqueta permite su identificación y a través de ella el consumidor recibe la información necesaria para la adecuada administración, conservación y uso del medicamento.

Los medicamentos se componen de principio activo y en la mayoría de los casos de excipientes, es importante saber cual es la función de cada uno de ellos en la elaboración de los medicamentos, a continuación una breve explicación.

Principios activos:

Los principios activos son sustancias químicas y por lo tanto tienen la posibilidad de reaccionar, con las sustancias químicas (activos y no activos) con los que tengan contacto, de no tomarse en cuenta estas interacciones puede suceder que el fármaco reaccione o tenga una descomposición química que puede volverlo inefectivo o peor aún, tóxico.

Los principios activos también pueden verse afectados por las condiciones del entorno tales como luz, temperatura o humedad.

Excipientes:

Son las sustancias auxiliares que ayudan a que el principio activo, que es el que presenta la acción terapéutica, pueda formularse de manera eficaz y

agradable para el paciente. Se trata pues, de una o más sustancias que se incorporan al medicamento para facilitar su preparación, conservación o administración.

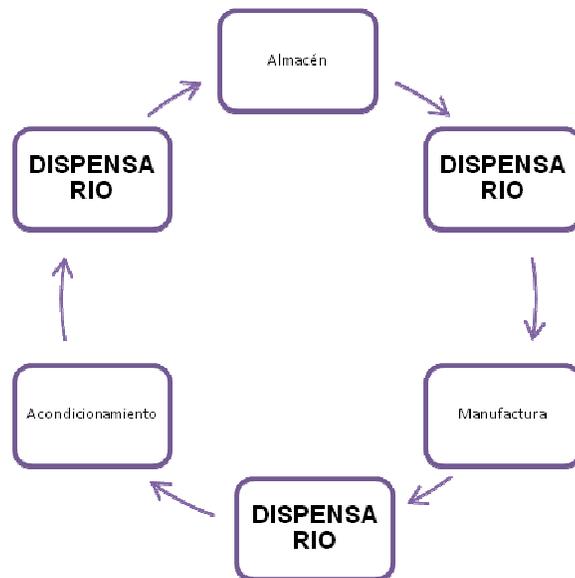
Los excipientes, por tanto, aunque forman parte del medicamento, al no ser activos farmacológicamente, no actúan sobre la enfermedad ni sobre sus síntomas.

Están presentes en todos los preparados farmacéuticos y son sustancias auxiliares, como por ejemplo, el almidón, que se incorpora para dar cuerpo y forma a los comprimidos, el azúcar de los jarabes, o los colorantes. Son igualmente los que permiten que la sustancia activa pueda presentarse en distintas formas farmacéuticas: cápsulas, jarabes, supositorios, inyectables.

Normalmente, se clasifican en función de la actividad que realizan en el medicamento: solubilizantes, disgregantes, antioxidantes, colorantes, lubricantes, aromatizantes. Hay que tener en cuenta que algunos excipientes pueden combinar más de una función al mismo tiempo.⁶

Los principios activos y los excipientes se conocen como materias primas, ó ingredientes, los cuales son mezclados en cantidades muy exactas, estas son predeterminadas en la fórmula; en esta se establecen las cantidades precisas en que cada uno de los ingredientes (principio activo y excipientes) deben ser pesados y adicionados en el proceso de manufactura.

El lugar donde son pesadas y/o dispensadas las materias primas es llamado **DISPENSARIO**; es un área que debe contar con las condiciones adecuadas para almacenar las materias primas y que estas deben conservar su identidad, potencia, calidad y pureza. Es aquí donde las materias primas deben ser pesadas y divididas apropiadamente de acuerdo a lo indicado en la orden de fabricación.



Debido a que el **DISPENSARIO** es el punto de enlace entre el almacén y la planta, también se encarga también de abastecer al área de Acondicionamiento de los materiales necesarios para transformar en semiterminado (ST) en Producto Terminado (PT), tales como: estuche, caja colectiva, aluminio, PVC, etiquetas e instructivos.

Al obtener el PT éste es enviado al almacén por medio del **DISPENSARIO**.

Mediante un adecuado proceso de manufactura se transforma a las sustancias activas y a los excipientes en una determinada forma farmacéutica.

Por su estado físico las formas farmacéuticas se pueden clasificar en:

- **Formas Farmacéuticas Sólidas:** Granulados, liofilizados, tabletas (con sin recubrimiento, efervescentes, masticables)
- **Formas Farmacéuticas Semisólidas,** cremas, geles, pastas, óvulos, supositorios.
- **Formas Farmacéuticas Líquidas:** soluciones, jarabes, suspensiones, gotas, aerosoles, inyectables.

Cada una de las formas farmacéuticas tiene un proceso de manufactura específico; cada forma farmacéutica emplea una serie de recursos tecnológicos y excipientes particulares.

Durante el proceso de fabricación el medicamento es llamado semiterminado ó producto a granel y necesita ser acondicionado (envasado, empacado, etiquetado).

El acondicionamiento es el conjunto de operaciones necesarias para que un producto a granel pueda llegar a su presentación como producto terminado.

Para acondicionar medicamentos se emplean materiales primarios los cuales deben tener características muy específicas, ya que van en contacto directo con el medicamento y tienen influencia en la estabilidad del medicamento, los materiales secundarios no tienen contacto con el medicamento y son de gran importancia para el manejo y la protección del producto.

Las actividades de acondicionamiento también incluyen el etiquetado, es decir la colocación de un marbete que debe tener: nombre del producto, lote, dosis, laboratorio que lo elaboró, fecha de caducidad, fórmula, acciones adversas; de acuerdo a lo indicado en la **NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-072-SSA1-1993, “ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS”⁵**.

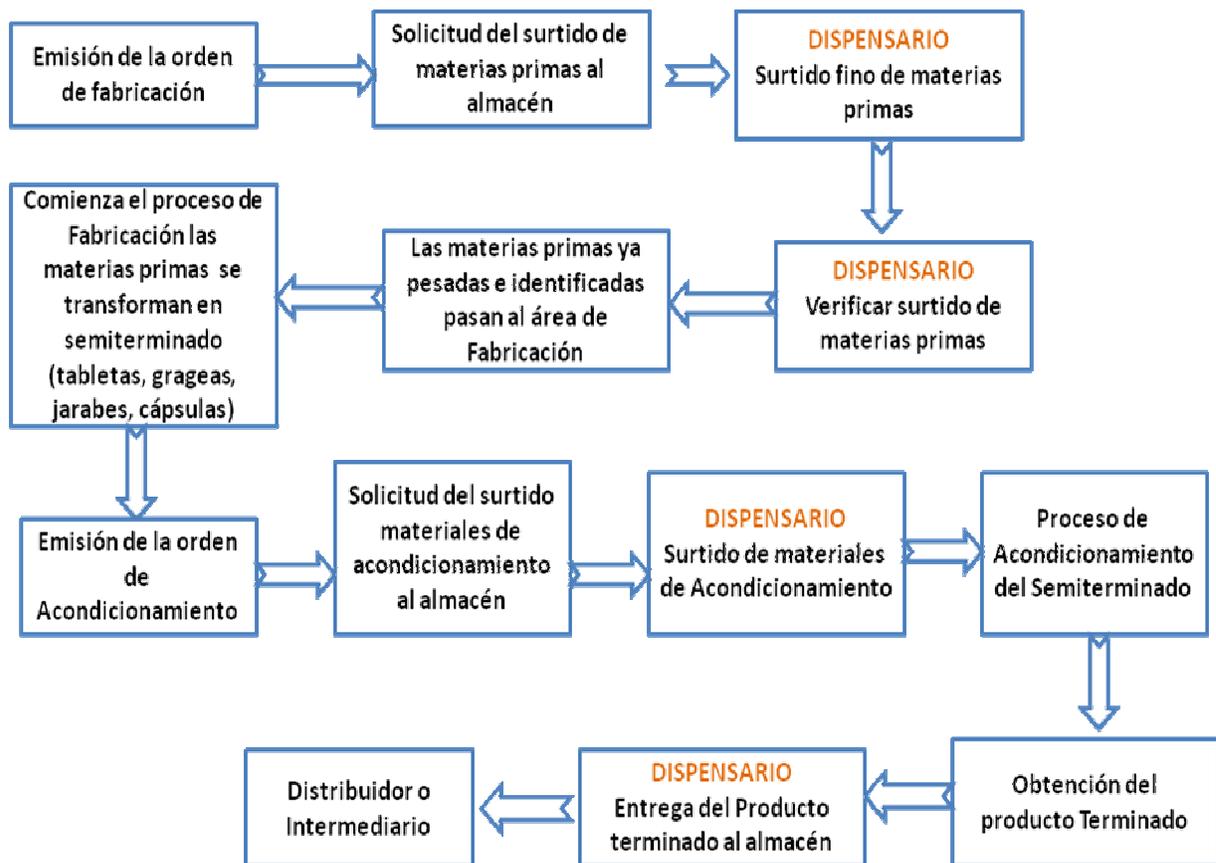
Cuando el medicamento es acondicionado se le conoce como Producto Terminado (PT), éste ahora es almacenado. El almacén es una unidad de servicio en donde es guardado bajo condiciones controladas, para después enviarlo a los clientes.

El proceso de manufactura de un medicamento involucra diferentes áreas, en las cuales se llevan a cabo diferentes procesos, cada uno de estos debe cumplir ciertas normas para finalmente, obtener un producto terminado de calidad.

IV. PROCESO DE MANUFACTURA

- A continuación se muestra un diagrama con una explicación general acerca del proceso de Manufactura.

Proceso de Manufactura:



El proceso de Manufactura comienza con la emisión de la orden de fabricación por parte del área de planeación, la cual contiene el nombre del Producto, lote, orden y desglosados los excipientes o materias primas necesarias, indicando cantidades, lote y fecha de caducidad de cada uno de ellos.

Esta orden es enviada al almacén el cual se encarga de realizar un surtido grueso de los materiales, es decir los envía en los contenedores originales que envía el proveedor.

En el almacén se deben de manejar también las Buenas Prácticas aunque en este caso en lugar de referirse a manufactura son de almacenamiento. Esto es importante debido a que es desde este lugar en donde se recibe y almacenan las materias primas, material de envase y empaque y se debe asegurar un buen manejo de ellos, para así asegurar que cuando son enviados a la planta, se encuentran en las mejores condiciones para ser utilizados.

Buenas Prácticas de Almacenamiento⁷

El manejo de materias primas, materiales de envase y empaque así como de los medicamentos fabricados con ellos, requieren un alto grado de seguridad para evitar riesgos y confusiones.

Las operaciones de almacenamiento y traslado de materiales deben estar especificadas por escrito, autorizadas y disponibles antes de realizar cualquier actividad de recibo, almacenamiento, surtido y manejo de materias primas, gráneles, material de envase y empaque, producto terminado, sustancias y productos controlados.

El personal debe tener el entrenamiento y la capacitación requeridos para las actividades desarrolladas en el manejo de los materiales.

El almacén debe ser un lugar limpio, contar con un programa documentado y los procedimientos necesarios que indiquen la frecuencia, los materiales, el equipo y la forma de llevar a cabo la limpieza, sanitización, fumigación y control de plagas.

Las instalaciones y áreas de almacenamiento deben ser de tamaño adecuado para permitir la separación de los materiales en forma ordenada, las

instalaciones deben poder permitir controlar la humedad, iluminación y temperatura.

El equipo necesario para el manejo de los materiales, debe ser seguro y contar con un programa de mantenimiento, el equipo de medición debe ser calibrado periódicamente de acuerdo con un programa previamente establecido de calibración.

Los recipientes en que se almacenen los materiales no deben afectar la calidad de dichos materiales y deben protegerlos adecuadamente del exterior. Todos los envases deberán estar identificados claramente con los siguientes datos: nombre del material, código, número del lote, condiciones de almacenamiento, precauciones de manejo, número de envases que componen el lote y cantidad por envase.

En el área de recepción debe comprobarse que lo recibido coincida con lo indicado en la orden de compra, que la información del material sea lo especificado en la misma. Todos los envases deben ser inspeccionados y comprobar su integridad y de encontrarse alguno dañado debe separarse y tratado de manera especial de acuerdo a la indicado por Control de Calidad.

Las muestras para análisis deben ser tomadas por el personal autorizado de Control de Calidad y realizarse de acuerdo a los procedimientos establecidos, después de tomadas las muestras el material permanece en cuarentena hasta obtener los resultados para ser aprobados o rechazados según sea el caso.

Las condiciones ambientales que debe tener el almacén son:

- Congelación: temperatura controlada con termostato 0 °C
- Refrigeración: temperatura controlada con termostato 2 °C y 8 °C
- Fresco: temperatura entre 8 °C y 15 °C
- Temperatura ambiente: entre 15 °C y 30 °C

Esto para poder almacenar las materias primas según las especificaciones de éstas.

El inventario de materias primas debe contar con un sistema que no permite emplear materiales obsoletos, para lo cual, todas las materias primas deben tener una fecha de re-análisis y mientras se lleva a cabo este, el material no podrá ser usado sin antes haber comprobado que cumple con especificaciones.

Los materiales que por alguna razón ya no pueden ser empleados, deben ser dados de baja del inventario.

Los materiales deben usarse de manera ordenada, asegurar el sistema de primeras entradas - primeras salidas (PEPS).

En cuanto al personal este debe cumplir con los procedimientos que apliquen en el área, cumplir con las prácticas adecuadas de manufactura, asegurar el manejo adecuado de materiales, graneles y productos terminado desde su ingreso al almacén hasta su embarque y distribución. Finalmente mantener al día los registros del manejo de materiales.

Las instalaciones del almacén deben de contar con condiciones adecuadas de ventilación, iluminación, humedad y temperatura, impedir el acceso a plagas, proteger los materiales contra el polvo y la lluvia, áreas de recepción y surtido deben tener buena visibilidad, así como el tamaño adecuado.

El almacén debe contar con diferentes áreas tales como; el área de recepción, surtido y muestreo; en la zona de muestreo debe tener sistema de extracción de aire para evitar la contaminación cruzada.

El análisis de las materias primas debe realizarse de acuerdo a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, que es el documento legal instituido por la Ley General de Salud donde se establecen los métodos generales de análisis y los requisitos sobre la identidad, pureza y calidad que garantice que los fármacos (principios activos), aditivos, medicamentos y productos biológicos (vacunas y hemoderivados) sean eficaces y seguros, de acuerdo a las características propias del país a cual es expedida y reconocida por la autoridad sanitaria competente.

A continuación algunas definiciones acerca de las diferentes áreas en las que se puede almacenar el material de acuerdo a su estado:

Cuarentena: Esta debe contar con un espacio identificado para almacenar materiales en espera de dictamen.

Materiales rechazados y obsoletos: En esta se colocan todos aquellos materiales que no cumplan con las especificaciones establecidas y que estén destinados a ser destruidos o devueltos al proveedor.

Materiales aprobados: En esta se colocan los materiales que cumplen con especificaciones.

El surtido de las materias primas deben efectuarse evitando errores que ocasionen envíos equivocados, devolución de los productos y un manejo adicional que pueda alterar su calidad.

Los materiales solicitados en las órdenes de Producción deben ser enviados por el almacén al **área de Dispensario**, donde son verificados por el personal para asegurarse que el material ha sido surtido en lote y cantidad correcto.

Los contenedores deben colocarse sobre tarimas de material que evite el desprendimiento de partículas, que puedan provocar una contaminación a los materiales (plástico o acero inoxidable), ya que fueron verificadas, hay que trasladarlas a la esclusa de materiales para ingresar a los cuartos o cabinas de pesado que se encuentran en el área de Dispensario.

El Dispensario, es el punto de enlace entre el almacén y la planta, es en donde se reciben los materiales, que es el surtido grueso de los materiales, y se refiere al momento en el que el almacén envía los contenedores tal y como los recibió del proveedor. Posteriormente se realiza el surtido fino, que es surtir en las divisiones que pide la orden de Fabricación.

Las características que debe tener el área del Dispensario designada para el pesado son las siguientes:

- **Áreas:**

Para el pesado de materias primas debe existir un área específica la cuál debe tener condiciones controladas de humedad y temperatura, así mientras éstas esperan a ser pesadas no se vean afectada su calidad.

El área de surtido de materias primas debe situarse de manera que facilite el flujo de materiales y acceso a las áreas de producción; esta puede encontrarse dentro del almacén o bien dentro de la planta.

De acuerdo con las necesidades y funcionamiento del área de Dispensario: surtido, la distribución puede ser diversa, generalmente se encuentra junto al almacén de materias primas, pero separada del mismo para evitar contaminación cruzada. Internamente el área puede estar subdividida para surtir por separado órdenes diferentes productos sin riesgo de contaminación.

Las paredes, techos y pisos deben tener acabados lisos con acabado sanitario, para evitar acumulaciones de materiales o polvos y para mantener las condiciones de higiene y seguridad necesarias. Debe contarse con superficies y recubrimientos que puedan resistir la acción de los detergentes y sanitizantes que se utilicen.

Debe haber un área de lavado bien delimitada para la limpieza de recipientes y utensilios empleados en el surtido.

- **Instrumentos y Equipos**

El área de Dispensario debe contar con los instrumentos de pesaje necesarios, calibrados y calificados.

La superficie de cada área debe ser tal que permita la instalación de los equipos e instrumentos que se requieran, dejando un espacio suficiente entre uno y otro, a fin de que el personal trabaje en forma segura y se puedan llevar a cabo con facilidad los procesos de limpieza y mantenimiento necesarios.

También se debe contar con espacio suficiente que permita el paso libre del equipo y del personal.

Debe haber un lugar donde se guarden ordenadamente los recipientes limpios y secos, utilizados en el surtido.

Seguridad al Dispensar:

El equipo de seguridad que deben usar, los surtidores en el área son guantes que no desprendan partículas y que sean inherentes a la materia prima, cofia, cubrebocas y/o respirador según aplique a la materia prima que estén pesando, uniforme de algodón que evite el desprendimiento de partículas. Cada materia prima debe contar con una hoja de seguridad en la que se indique cuáles son los cuidados especiales si es que los hay al pesar las materias primas.

El área debe contar con un patín hidráulico para transportar los materiales necesarios a las cabinas de pesado.

Deben contar con suficientes envases primarios como bolsa de polietileno, recipientes de vidrio o recipientes de acero inoxidable para poder surtir las materias.

Si después del surtido de los materiales quedan envases vacíos estos deben ser inhabilitados, las etiquetas deben ser inutilizadas, debe evitarse la reutilización del envase.

Los contenedores recibidos del almacén deben estar limpios antes del ingreso a plantas.

Si durante el proceso ocurriera un derrame o caída de producto al piso, estos se colectarán con utensilios de limpieza seleccionados, limpiando hasta la remoción total y sanitizando la superficie donde ocurrió el derrame.

La materia prima contaminada quedará fuera del proceso de surtido y se debe mandar a destrucción.

Antes de comenzar el proceso de dispensado, primero se debe verificar que los instrumentos analíticos del sistema de pesado, se encuentren dentro del periodo de calibración vigente, en caso contrario notificar al personal indicado. Esto se hace usando patrones de peso y registrando esta actividad diaria en bitácoras para cada uno de los instrumentos.

Realizar la limpieza de la cabina diariamente, esta puede realizarse con agua purificada, sanitizante y alcohol étílico; procurando limpiar pisos, y paredes de la cabina o cuarto de pesado, esta actividad la realizan los surtidores y también debe ser registrada en bitácora.

- **Condiciones ambientales del Dispensario**

Además las condiciones (temperatura y humedad) en las cuales se Dispensa o surte cada insumo requerido debe estar controlado.

Para realizar la actividad de surtido, se necesita de dos personas una que realice la actividad y otra que verifique que se esta realizando lo indicado en el procedimiento.

El surtido se realizará con cucharones de acero inoxidable, los cuales deben estar limpios antes de comenzar el proceso, con varios cucharones de diferente tamaño y se utilizaran de acuerdo a la cantidad solicitada en la orden.

Este proceso se repite para cada una de las materias primas y estas actividades son registradas en la bitácora correspondiente.

El dispensario cuenta con un flujo de aire de presión negativa respecto a las áreas adyacentes ya que en esta área, se generan polvos y esto evita que se dispersen y así tener una contaminación cruzada.

Para pesar los principios activos se puede usar una protección especial, como una bata, la vestimenta depende de los materiales que se estén pesando para saber cuáles son las precauciones que se deben de tomar.

El área debe contar con hojas de seguridad de las materias primas y principios activos, cada que sea incorporado una nueva materia o un principio activo es necesario que Seguridad industrial de aviso a los surtidores y lleve su respectiva hoja de seguridad.

Terminando de pesar un principio activo o algún colorante se procede a una limpieza exhaustiva.

Para cambiar a otra orden de un producto diferente, se debe realizar una limpieza con detergente, alcohol etílico y agua purificada de toda la cabina.

Al terminar de pesar todos los materiales de la orden se procede a cerrar el multitanque (recipiente de dimensiones adecuadas que contiene y facilita el transporte de todos los insumos requeridos para el lote de un preparado farmacéutico) y pasa al área de materiales surtidos, la cual tiene control de temperatura y humedad.

Una vez que fabricación va a iniciar con el proceso, debe acudir al dispensario por el multitanque y ya en el área de fabricación, verificar que la información de la orden coincida con los materiales que tienen físicamente.

Ya que los materiales se encuentran en el área de fabricación comienza el proceso y se obtiene el semiterminado, el cual puede ser cualquier preparado farmacéutico.

Después, de acuerdo a los requerimientos, se emite una orden de acondicionado del semiterminado, esta también es entregada al dispensario y a su vez la envía al almacén en donde serán surtidos todos los materiales solicitados.

El dispensario es encargado de surtir también las etiquetas, en las cuales se debe llevar un control de cuantas se entregan al personal de acondicionamiento, y que número fue utilizado, dañado o finalmente devuelto al almacén (conciliación).

V. REGULACIÓN INTERNACIONAL (ICH)

Las BPF que se deben considerar como requerimientos mínimos de acuerdo a ICH Guía Q7 son:

- A. Personal e Higiene
- B. Entrenamiento
- C. Documentación
- D. Áreas de Producción
- E. Áreas de Almacenamiento
- F. Producción
- G. Prevención de la Contaminación

A) Personal e Higiene

Debe existir el número adecuado de personal, este debe estar calificado y capacitado en las actividades que realiza. El entrenamiento debe ser frecuente, el personal debe ser evaluado y tanto las evaluaciones como los registros deben ser guardados por el jefe de área.

En cuanto a higiene, el personal debe contar con ropa de trabajo limpia, de preferencia de algodón y de acuerdo a la actividad que realicen serán el equipo adicional a usar como: guantes, cubrebocas, lentes de seguridad, mascarilla de gases.

El personal debe someterse a estudios médicos periódicos y en caso de presentar una lesión expuesta o con una infección debe alejarse del producto para no poner en riesgo la calidad del mismo.

Cada una de las áreas debe de tener los servicios, personal y procedimientos adecuados para cada una de las áreas (almacén de materias primas, materiales de empaque, semiterminados, y producto terminado).

La Higiene del personal se establece de acuerdo a las necesidades dentro de la planta. Esta incluye la salud, las prácticas de higiene y el vestido de los operadores dentro de la planta.

Está prohibido comer, beber, y fumar dentro de las áreas de producción. Las áreas de manufactura deben estar separadas de las áreas designadas para los alimentos.

B) Entrenamiento:

El área de Manufactura es la encargada de capacitar al personal que labora en estas áreas (incluyendo la capacitación técnica, de mantenimiento y limpieza personal).

Las personas que se encuentran en áreas donde se manejan activos ó materiales de una manipulación especial, requieren un entrenamiento específico.

C) Documentación

Todos los documentos relacionados con la manufactura deben ser preparados, revisados, aprobados y distribuidos de acuerdo a lo indicado en los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO), los documentos deben encontrarse de manera electrónica y en papel.

Las especificaciones para las materias primas, producto intermedio (semiterminado), principios activos, etiquetas y material de empaque deben estar establecidas y documentadas, indicando los criterios de aceptación.

D) Área de Producción:

Las instalaciones deben minimizar cualquier riesgo de contaminación, estas deben tener el espacio necesario para tener un orden en el equipo y materiales para así evitar mezclas y contaminación.

Las áreas de la planta deben de estar conectadas de una manera lógica, que corresponda a la secuencia de las operaciones. Las superficies de las áreas (paredes, pisos, techos) donde se encuentran expuestas las materias primas, el

material de empaque debe de ser de material que no desprenda partículas que permita una fácil limpieza y de ser necesario, realizar una desinfección.

El flujo de materiales y de personal a través del edificio, debe estar diseñado de tal manera que no pueda existir contaminación entre áreas.

También deben tener una adecuada ventilación, control de aire acondicionado, controlando humedad y temperatura. La ventilación adecuada y la filtración del aire sirven para minimizar riesgos de contaminación, se debe tener especial cuidado en las áreas en las que el principio activo se encuentre expuesto.

Deben existir áreas definidas para: recepción de materiales, identificación, muestreo, ingreso de materiales a cuarentena, almacenamiento de materiales aprobados, áreas de producción, área de empaque, etiquetado y laboratorio.

El área de producción debe tener un sistema de ventilación efectivo y controlar, humedad y temperatura.

En cuanto a los servicios que deben tener las instalaciones y que tienen impacto en el producto son: vapor, aire comprimido, ventilación y aire acondicionado; estos deben ser calificados y monitoreados.

E) Área de Almacenamiento:

Estas deben de tener una capacidad suficiente para poder acomodar los materiales por categorías, es decir, materias primas y material de acondicionamiento, producto terminado, productos en cuarentena, productos rechazados.

El almacén debe contar con un área de surtido y de devolución de materiales de producción.

En el área de recepción de materiales se deben verificar físicamente los contenedores entregados por el proveedor, estos deben contar con un certificado de limpieza y el proveedor previamente debe ser auditado.

Los contenedores deben ser identificados con un código distintivo, número de lote y número de contenedores que componen el lote; hasta este momento los materiales se encuentran en estado de cuarentena y este podrá cambiar sólo

hasta hacer las pruebas necesarias y que Aseguramiento de la Calidad entregue los resultados.

La muestra tomada debe ser representativa, el tamaño depende de lo crítico del material y del historial de calidad del proveedor.

Los contenedores muestreados deben ser abiertos con cuidado y después de ser tomadas deben ser cerrados e indicar que ese contenedor fue muestreado y la cantidad de muestra tomada.

En caso de tener materiales rechazados estos deben ser identificados y controlados, para evitar su uso productivo.

Los materiales deben ser almacenados de tal forma que se prevenga la degradación y contaminación de estos; el tiempo de almacenamiento no debe exceder un tiempo, el cual pueda tener un efecto negativo en la calidad del material.

F) Producción:

Es responsabilidad de la producción, la preparación, aprobación y distribución de los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO)

La producción debe estar supervisada por personal capacitado. El manejo de los materiales debe de contar con procedimientos e instrucciones. Todos los materiales surtidos deben de coincidir con lo que solicita la orden, los contenedores de las materias primas deben de estar limpios y encontrarse en las mejores condiciones, de no ser así se debe de reportar al departamento de Aseguramiento de la Calidad para ser investigado.

Los materiales que se están usando durante el proceso de fabricación deben de estar en los contenedores adecuados, almacenados en las condiciones apropiadas e identificadas con todos los datos que identifiquen el material, para así evitar confusiones.

Estas identificaciones deben ser claras y con el formato que acepta la empresa indicando el estatus del material, si esta aprobado, o en cuarentena, rechazado, o bien usando un código de colores.

La orden de producción debe incluir el nombre del producto, código que lo identifica, nombre de cada una de las materias primas, indicando código, lote y cantidad requerida, las instrucciones deben de tener la secuencia de pasos a seguir, rangos y parámetros, criterios de aceptación, tiempos límite de los procesos individuales y del total del proceso.

G)Prevención de la Contaminación.

Uno de los puntos importantes es evitar la contaminación, es por eso que se deben de controlar los gases y/o vapores, que pueda desprender algún material de los productos en proceso o bien, residuos de materiales en los equipos.

Control de la adquisición y recepción de materias primas:

La adquisición de materias primas y material de acondicionamiento debe realizarse de acuerdo a un PNO.

Debe estar documentado que las materias primas y el material de acondicionamiento se adquiera con proveedores aprobados por control de calidad. Se debe contar con un programa para validación de proveedores.

La adquisición de materias primas y material de acondicionamiento debe estar documentada y realizarse con base en especificaciones.

Debe existir un PNO para la recepción de materias primas y material de acondicionamiento y donde se considere:

- Los recipientes deben encontrarse bien identificados, cerrados y no presentar deterioro o daños.
- Que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura, al ingresar al almacén se les debe asignar un número de lote interno.

- Los materiales son colocados en tarimas de madera, aluminio, plástico o cualquier otro material que no ponga en riesgo la calidad del producto, posteriormente colocarlos en anaqueles. Su acomodo debe facilitar la limpieza, inspección y manejo.

El almacenamiento de materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado se debe realizar de acuerdo a un PNO, que indique medidas para evitar la confusión, contaminación y/o pérdida.

El almacén debe contar con un área específica para el material en cuarentena, aprobado, rechazado y devoluciones estas deben estar identificadas y contar con un sistema de control.

La capacidad física del almacén debe corresponder a sus necesidades.

Para las materias primas controladas se debe contar con un área controlada y bajo resguardo.

Para la limpieza y el mantenimiento de los almacenes se debe contar con un PNO.

El manejo de las materias primas, material de acondicionamiento y PT se debe de hacer mediante un PNO y con las políticas de Primeras Entradas-Primeras Salidas (PEPS).

Se debe realizar un muestreo de las materias primas y material de acondicionamiento de acuerdo al PNO en el que como mínimo, se indique lo siguiente:

- Se deben identificar los contenedores muestreados y contar con una cabina especial para el muestreo, esta debe contar con acabado sanitario, inyección y extracción de aire y colector de polvo.
- Las materias primas y los materiales de acondicionamiento se analizan de acuerdo a sus especificaciones, se deben dictaminar antes de su liberación.
- Las materias sujetas a reanálisis se mantienen en cuarentena, el control de las materias, fuera de especificaciones se realiza de acuerdo a un PNO que especifique las acciones a seguir, es decir, si deben de ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados según sea el caso.

- Estos materiales deben estar identificados con una etiqueta que indique su estado, en este caso “Rechazado” y ser almacenados en un área específica.

Para el DISPENSADO de Materias Primas y Material de Acondicionamiento debe existir un PNO, en el cual se indique:

- Las operaciones sólo se deben realizar por personal autorizado y capacitado.
- Las materias deben ser pesadas con exactitud.
- Estas operaciones deben ser verificadas por una segunda persona.
- Contar con medidas para evitar la contaminación cruzada.
- La indumentaria que usa el personal debe ser la adecuada, en función de las características de materia prima y del área de envase.

Cada envase de materia prima debe estar identificado con:

- Nombre, cantidad, lote interno, nombre y lote del producto en el que será utilizado.

El surtido de materias primas se lleva a cabo en un área específica que cuente con:

- Acabados sanitarios, inyección de aire filtrado, extracción de aire, colector de polvos, contar con controles correspondientes de temperatura y humedad, contar con las bitácoras correspondientes para hacer los registros necesarios para cada una de las actividades realizadas.
- Las materias primas preparadas para un lote de producción se mantienen en un área específica (DISPENSARIO)

Se cuenta con registros de inventario que permitan:

- La conciliación por lote de cantidades recibidas contra las cantidades surtidas, la rastreabilidad por lote, se emite un reporte en caso de existir discrepancias.

VI. REGULACIÓN NACIONAL

La Salud es un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo social de los ciudadanos, por lo que le corresponde al poder Ejecutivo Federal a través de la Secretaría de Salud, establecer los requisitos necesarios que se deben de cumplir durante el proceso de fabricación de los medicamentos que garantice la calidad de los mismos.

Debido al cuidado que se debe tener en la elaboración de los medicamentos, es importante que el personal que labora en la industria farmacéutica, esté capacitado en Buenas Prácticas de Fabricación.

En la NOM-059-SSA1-2006 se encuentran los requisitos mínimos que se deben de cumplir en materia de las BPF.

Para las BPF en el DISPENSADO de materias primas los puntos de la NOM 059 SSA1 que tienen impacto son:

- A. Personal
- B. Documentación
- C. Diseño y Construcción
- D. Control de la Fabricación
- E. Adquisición
- F. Validación

A continuación se describe acerca de los puntos mencionados anteriormente.

A) Personal:

Este punto es importante ya que son los operadores los que llevan a cabo las actividades más críticas durante el proceso y se debe considerar la capacitación de estos no sólo en las BPF, sino también en su área de trabajo, esta debe ser constante actualizándose cada que sea necesario, tanto en sus actividades diarias como en los equipos que utiliza, el tipo de vestimenta y equipo de protección que debe usar para su seguridad y la del producto.

Las capacitaciones deben estar documentadas y estas deben ser guardadas por el jefe del área; esta capacitación debe ser continua y cada que exista un cambio en el proceso debe realizarse una capacitación. La capacitación debe incluir por lo menos inducción al puesto, BPF y los procedimientos que apliquen al área de trabajo y seguridad.

El tipo de vestimenta que debe usar el personal debe ser especial, ya que no pueden ingresar a la planta con ropa de calle ya que podrían contaminar el producto, lo que se recomienda es que sea de algodón para evitar el desprendimiento de partículas que puedan provocar contaminación al producto, el uniforme debe estar limpio y confortable, también debe tomarse en cuenta que debe de evitar riesgos de salud ocupacional, por lo que también deben usar zapatos de seguridad.

Al ingresar a la planta el personal no debe portar joyas que puedan caerse dentro de los contenedores o usar cosméticos ya que estos pueden desprender partículas que afectan la calidad del producto.

La salud de los empleados es un punto importante y se debe tener un programa para realizar periódicamente un examen médico y de encontrarse con una enfermedad que pueda afectar de manera adversa la calidad del producto (medicamento), debe excluirse del contacto directo de los insumos utilizados en la fabricación de los medicamentos, materiales en proceso y producto terminado, hasta que su condición haya mejorado y sea evaluada por un médico.

Se debe hacer periódicamente un examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación y de la unidad de calidad.

B) Documentación

La documentación es un punto importante en el que si no se cumple, puede tener implicaciones con la calidad del producto, ya que si no está en regla podemos tener problemas de pérdida de información crítica o bien confusiones y en el caso de dispensado de las materias estos deben estar claros, ya que la orden de producción indica las cantidades de las materias primas (excipientes) y del principio o principios activos, un error en ella puede provocar la elaboración de un producto con una potencia errónea, que bien puede ser a la baja y no tener el efecto terapéutico deseado o a la alta y tener un efecto tóxico en el paciente.

Las órdenes emitidas deben ser una copia fiel de la orden maestra de producción, esto para asegurar que los datos que se encuentran en ella son los correctos y los autorizados por Aseguramiento de la Calidad.

Todos los documentos deben ser escritos en español, emitidos por un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión. Los documentos originales no deben ser alterados.

Cada actividad que se realice debe estar documentada en bitácoras y ésta debe de ser registrada por la persona que la realizó y verificada por una segunda persona, anotando en los registros: nombre, firma y fecha; de acuerdo al formato establecido en cada empresa.

La bitácora en la que se realizan los registros debe estar identificada con el nombre del equipo y tipo de actividad que se registra.

Los datos deben ser claros y escritos con material indeleble; todos los espacios deben estar debidamente llenados, modificados y en su caso ser cancelados de acuerdo a lo indicado en los procedimientos.

Los registros son importantes para poder tener rastreabilidad de los lotes fabricados, para verificar que se hicieron de acuerdo a lo indicado en el procedimiento.

Para cualquier corrección, se debe permitir ver el dato original, debe estar firmado y fechado por la persona que realizó la corrección. En caso de los registros electrónicos, se recomienda contar con un sistema de auditoría de rastreo o trazabilidad, que permita identificar al menos las modificaciones hechas, fecha y persona que realizó estas modificaciones.

Debe existir un formato preestablecido para registro de fechas y horas, que sea conocido por todo el personal, para así evitar confusiones,

Los documentos deben ser reproducidos a través de un sistema que asegure que el documento es una copia fiel del original.

La documentación se debe archivar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso.

Debe existir un sistema de control que permita la revisión, modificación, cancelación o distribución de los documentos. Este sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos vigentes y el retiro de los obsoletos, esto para evitar que documentos que tengan correcciones se sigan haciendo como antes y provocar una desviación al proceso que pueda poner en riesgo la calidad del producto.

Todos los documentos maestros y los procedimientos originales deben ser autorizados por el Responsable Sanitario, así como cualquier modificación a los documentos anteriores.

Se deben conservar registros de los cambios realizados a documentos.

Debe existir una orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cuál debe incluir nombre del producto, forma farmacéutica, concentración, periodo de caducidad, autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda, tamaño de lote, cantidad por unidad de dosificación y cantidad por lote de cada insumo, incluyendo clave y nombre.

El procedimiento maestro de producción contiene las instrucciones completas del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se deben indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos en cada etapa intermedia así como al final de proceso. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.

Los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) son documentos que se elaboran para cada una de las actividades que impactan la calidad del producto y deben de realizarse de la misma manera por todo el personal involucrado en el área o áreas para las que este aplique.

Los PNO's deben redactarse claramente para que el personal siga las indicaciones, y son específicos para cada área, en el caso del DISPENSARIO deben existir PNO que indique el procedimiento de surtido, la limpieza del área de pesado, recepción de materiales del almacén.

Las etiquetas son documentos importantes ya que ellas identifican los materiales e insumos y si estas tienen algún error esto puede provocar una confusión de materiales, o bien utilizar alguna materia rechazada o con fecha de expiración vencida y con esto afectar la calidad del producto.

Las materias primas deben de tener la información del lote al cual pertenecen, número de orden, nombre del producto, código del material, lote del material, fecha de expiración, número de contenedores que componen el lote.

Las etiquetas no sólo son usadas para materiales e insumos, también se usan para identificar áreas y equipos indicando si se encuentran en proceso, nombre de este, o si están limpios o sucios, esto es importante para evitar confusiones de utilizar un equipo sucio, y correr el riesgo de tener mezcla de productos.

Otro punto importante que debe tener los datos actualizados, ya sea en una base de datos o en una bitácora, es el reporte del muestreo de los materiales, en los que se indica el estado, aprobado o rechazado.

Los reportes y registros de análisis de los insumos deberán conservarse un año después de la fecha de caducidad del último lote de producto en que se emplearon.

C) Diseño y Construcción

En este punto se indican las características del diseño, las instalaciones de la planta y los requisitos que esta debe tener para cumplir con las BPF.

El establecimiento debe ser diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su diseño y construcción debe permitir su limpieza, orden y mantenimiento y prevención de la contaminación, mezcla de insumos y productos. Los flujos de personal, insumos, productos y desechos deben estar identificados, seguir un orden lógico y secuencial de acuerdo a los procesos de fabricación, evitando flujos cruzados y manteniendo los niveles de limpieza establecidos.

Debe existir un área de recepción y distribución que garantice la conservación de la calidad de los insumos y productos, los almacenes deben tener la capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación de las materias primas, materiales y productos.

Las áreas de producción, muestreo, pesadas, envasado primario y todas aquellas donde se encuentren expuestos componentes, productos y servicios inherentes (particularmente sistema de aire) a penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales de origen biológico, hemoderivados, biológicos virales, biológicos bacterianos y otros considerados como de alto riesgo, deben estar completamente independientes para evitar contaminar otras áreas.

D) Control de la fabricación:

El manejo de insumos y productos debe seguir procedimientos e instrucciones escritas, en PNO's como ya se mencionó en el punto referente a la Documentación.

Se debe contar con procedimientos para el manejo de insumos y productos sólidos, incluyendo las precauciones para controlar la generación y dispersión de polvos.

Los insumos y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse de tal manera que no se encuentren en contacto directo con el piso, puede ser sobre tarimas, el material del que estén hechas puede ser plástico o acero inoxidable, el único requisito es que no desprendan partículas o generen fauna nociva que pueda poner el riesgo la calidad del producto.

Las áreas de fabricación deben mantenerse con el nivel de limpieza y sanitización que corresponda a su clasificación como lo indica la NOM 059 SSA1, dependiendo el tipo de proceso que se este realizando.

Las áreas de Fabricación tienen asignada una clase de acuerdo al Proceso que se lleve a cabo en ella; los tipos de clases son:

- Clase A: Preparación de llenados asépticos, soluciones parenterales, muestrea, pesado y surtido de componentes estériles.
- Clase B: Esclusas a cuartos de llenado aséptico
- Clase C: Preparación de soluciones para filtración esterilizante
- Clase D: Cuartos incubadores
- Clase E: Preparación de formas farmacéuticas No estériles, muestreo, pesado y surtido de componentes no estériles.
- Clase F: Empaque secundario, áreas técnicas dentro de producción
- Clase G: Almacén, Laboratorio de Control de Calidad.

De acuerdo a la clasificación del área se especifica: el Número de partículas viables y no viables permitidas, velocidad y cambios de aire, presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad, tipo de vestimenta.

En el caso del Dispensario la clasificación de área es: A para productos estériles con, para no estériles la clasificación es: E y en este caso la presión debe ser negativa donde se generan los polvos respecto a los cuartos adyacentes y debe tener temperatura y humedad controladas, las cuales no deben exceder 25°C y 65% de HR (humedad relativa).

El acceso a las áreas de fabricación queda limitado al personal autorizado; esto para evitar que personal que no esté capacitado en las actividades del área ingrese y pueda poner en riesgo la calidad de producto, al realizar una actividad que desconoce.

Se debe contar con registros de humedad relativa y temperatura, de manera que demuestren que las condiciones para el almacenamiento de insumos y productos se cumplen.

Estas condiciones se deben cumplir tanto para el almacén como para el área de Dispensario, que es donde llegan los materiales provenientes del almacén para posteriormente pasar a ser dispensadas.

Los registros y las supervisiones deben llevarse a cabo por el personal autorizado, de manera fidedigna, inmediatamente después de haber realizado cada operación y antes de proceder a ejecutar el siguiente paso descrito en el procedimiento.

El flujo de insumos debe realizarse con base en procedimientos que establezcan cómo prevenir una potencial contaminación cruzada.

Se debe contar con un control de adquisición y recepción de insumos y de producto en sus diferentes etapas, primero al recibir los materiales por parte del proveedor al almacén, después al ser estos surtidos a la planta para ser dispensados.

La ubicación del área del dispensario es importante ya que esta se debe encontrar cerca del almacén para facilitar el ingreso de las materias primas a la planta, debe de existir personal autorizado para la recepción de los materiales en el almacén y a su vez en el Dispensario se verifican los materiales surtidos por el almacén previamente solicitados en la orden de fabricación.

E) Adquisición

Este punto es importante ya que nos indica las normas y las recomendaciones acerca de la compra de materias primas, y el control que se debe de tener para dicha adquisición.

En la orden de compra de las materias primas debe indicarse la descripción y la cantidad al llegar este material, debe verificarse que sea lo solicitado y verificar que coincida con las características que indica el proveedor, el cual previamente, ya fue validado por el área de Control de Calidad.

Debe haber un sistema, que garantice que todos los proveedores sean evaluados antes de ser aprobados e incluidos en la lista de proveedores.

Los insumos y productos en sus diferentes etapas deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el sistema de calidad interno, que asegure que el fabricante cuenta con un sistema de calidad y cumpla con las especificaciones establecidas, para asegurar que los productos son elaborados con insumos de calidad.

La recepción de materiales, es el área encargada de la recepción de todas las materias que ingresan al almacén. En este punto se deben tener bien definidos los parámetros de calidad a supervisar, ya que el material que sea ingresado, será utilizado en las órdenes tanto de fabricación como de acondicionamiento y de estos depende que el proceso inicie con el material adecuado.

En la recepción de insumos y productos en sus diferentes etapas, se debe revisar que los recipientes se encuentren identificados (nombre, cantidad y número de lote del proveedor, fecha de ingreso), cerrados, que no presenten deterioro o daños de cualquier tipo que puedan afectar las características de

calidad del material que contienen y que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura. Se debe contar con un certificado de análisis del proveedor de cada lote recibido.

Al recibir el material este debe ser colocado en estatus de cuarentena, y no se puede asignar a ninguna orden de producción, sino hasta esperar los resultados de Control de Calidad que es el que puede cambiar el estado a aprobado o rechazado según sea el caso.

Se debe tener un control para al almacenamiento de los insumos, estos y los productos en sus diferentes etapas deben muestrearse, analizarse y aprobarse antes de su uso de acuerdo con el procedimiento correspondiente. En el caso de aprobarse debe asignarse una fecha de vigencia. Los envases muestreados, deben indicarlo en su identificación.

Los insumos o productos rechazados (o no conforme) deben ser identificados y trasladados a un área específica delimitada, o bien cambiar su estatus al de rechazo, el cual no permite que estos sean asignados a ninguna orden de producción y así evitar su uso en cualquier proceso productivo.

Deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados, según el procedimiento correspondiente y la decisión documentada.

Cada materia prima debe ser identificada con un etiqueta como se muestra en la Fig.1 en la que se indique el estado se encuentra el material (cuarentena, aprobado o rechazado)

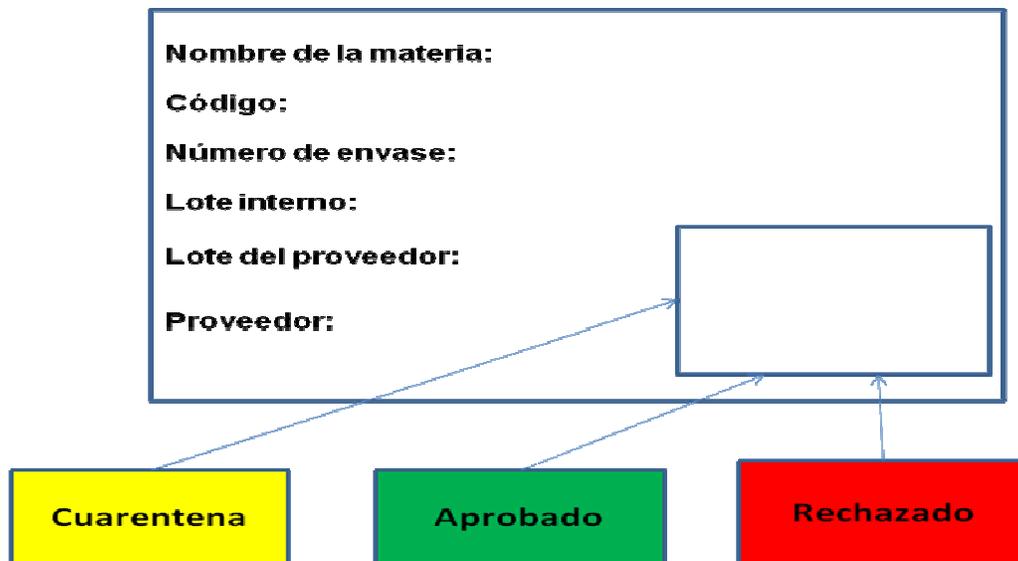


Fig. 1 Etiqueta de identificación para las materias primas

El almacén es el encargado de surtir las órdenes, tanto de fabricación como de acondicionamiento y para esto se debe de contar con procedimientos que especifiquen que sólo se pueden surtir insumos y productos con estado de aprobados así como especificar que deben ser medidos, pesados y/o contados con exactitud, esto debe quedar registrado. Estas operaciones deben ser supervisadas por una segunda persona y documentarse.

Es importante que cada insumo de una orden surtida esté identificado con: nombre, cantidad, fecha de surtido, lote interno, número de orden, nombre de la persona que surtió y de la persona que verificó.

Cada lote de producto se debe de controlar, desde el inicio del proceso, mediante la orden de producción en dónde van siendo registradas cada una de las actividades, iniciando con el dispensado fino de los insumos o materias primas.

Durante cada etapa del proceso se debe llevar a cabo la separación e identificación de los productos durante todas las etapas de proceso.

Los equipos en que se generen polvos, deben estar provistos de sistemas de extracción eficientes y situados e instalados de forma que se evite la contaminación cruzada, en cubículos físicamente separados, a menos de que sean utilizados para fabricar el mismo lote de producto.

Se debe establecer un programa de monitoreo ambiental de acuerdo a un procedimiento correspondiente.

F. Validación:

La validación, es un punto importante con el que se asegura que el proceso esta llevándose a cabo de manera consistente.

Los fabricantes de medicamentos deben determinar las actividades de validación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares con un enfoque de análisis de riesgos.

Los proveedores, las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales que impacten en la calidad del producto, deben estar calificados y los métodos analíticos, de limpieza y de producción y acondicionamiento, deben validarse al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto.

Un punto importante que también debe considerarse en la validación, es la limpieza, ya que los procesos de limpieza de los equipos que están en contacto directo con el productos deben estar validados, al igual que los procesos de limpieza de las áreas en donde el producto esté expuesto.

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La regulación nacional e internacional son muy específicas en cuanto a la importancia de las Buenas Prácticas de Fabricación, especifican que el personal de la planta debe estar capacitado en estas y las debe llevar a la práctica ya que la calidad depende de todos.

El dispensado de las materias primas tiene mayor énfasis en la regulación internacional (ICH), debido a que menciona que debe existir un área de dispensado exclusivas para esta actividad, en la NOM 059 SSA-1 sólo se menciona las condiciones de pesado pero no específicamente en un cuarto de pesado o bien cabina.

En general las dos regulaciones mencionan los mismos puntos de control, se entiende que sean muy parecidas ya que los procesos no difieren mucho, no importando en la parte del mundo en que se realicen y más cuando se trata de una planta que exporta productos a EEUU (FDA) o a la Comunidad Económica Europea (EMEA) cumpliendo con los requeridos por estas dos instancias, además de las Normas Oficiales Mexicanas.

El dispensado de materias primas, es el proceso por el cual comienza el proceso de fabricación, los materiales utilizados deben estar perfectamente inspeccionados para evitar que se estén utilizando materiales fuera de especificaciones.

Es importante contar con proveedores validados y asegurar que las materias primas tengan las características adecuadas, ya que de lo contrario se afectaría la calidad del producto.

Los operadores que realizan esta operación, deben estar capacitados tanto y BPF como en el procedimientos que apliquen para el área.

El almacenamiento de los materiales antes del pesado es un punto crítico, ya que estos deben conservarse en las mismas condiciones controladas de humedad y temperatura, debido a este requerimiento el área de Dispensario debe contar con las condiciones adecuadas para mantener la estabilidad de las materias primas.

Se debe contar con suficiente espacio para poder tener separadas las materias por lote y así, evitar una potencial contaminación cruzada y que por un descuido se pueden llegar a mezclar materias y esto traería como consecuencia una mezcla de productos.

El área de Dispensado de materias primas debe tener medidores de humedad y temperatura para poder monitorear estas variables, y en el momento en que se encuentren fuera de especificaciones, poder parar el proceso para no poner en riesgo la calidad del producto, así mismo se debe tener definida el área en que se encuentran las condiciones del flujo de aire negativo las cuales, impiden la dispersión de polvos fuera de la cabina, esto se puede llegar a dar en caso de que los operadores surtan o dispensen fuera de esta área de seguridad o bien hagan movimientos bruscos y rompan el flujo de aire.

Todas las materias primas y contenedores utilizados deben estar perfectamente identificados, para evitar confusiones.

Sólo se puede pesar un producto a la vez y no debe haber más materias primas dentro de la cabina, únicamente las necesarias para surtir la orden en proceso.

Todas las actividades deben ser registradas en una bitácora.

Los contenedores con las materias primas, deben identificarse con el nombre del producto, orden, lote y código del producto; nombre y firma de la persona que dispense y de la persona que verificó.

Estos deben estar cerrados con cinturones de seguridad, que sólo puedan abrirse por el personal de fabricación que está autorizado, esto se hace para evitar que

cualquier otra persona pueda abrir uno de los multitanques o contenedores y finalmente, sacar o meter material diferente al solicitado en la orden.

Son muchas las áreas involucradas para poder tener materias primas que cumplan con los requerimientos necesarios de calidad, es muy importante que así sea, ya que con ellas comienza el proceso de fabricación y todo debe de estar de acuerdo a los estándares de calidad para así poder continuar con el proceso y poder obtener un producto seguro, eficaz, puro, estable.

VIII. CONCLUSIONES

El DISPENSARIO en la planta farmacéutica tiene un papel importante ya que es en este punto donde comienza a manipularse la materia prima y deben estar presentes las BPF; ésta área no sólo funciona para dispensar materias primas, sino por ser un punto de enlace con el almacén se dispensan también los materiales de acondicionamiento, controlando así el inicio y la etapa final del proceso de manufactura de los medicamentos.

En cuanto a los requerimientos nacionales e internacionales de BPF en el área de DISPENSARIO la NOM 059 SSA-1 no menciona tan específicamente como lo hace ICH la presencia de un Dispensario dentro de la Planta Farmacéutica, sin embargo la NOM 059 SSA-1 menciona las Buenas Prácticas que se deben tener dentro del almacén y durante el surtido de materias primas.

IX. BIBLIOGRAFÍA:

1. Universidad de Chile
<http://www.plataforma.uchile.cl/fg/semestre1/2003/medicam/modulo1/lase1/temas/tema01.htm> Fecha de consulta: 25 Mar09
2. <http://www.larebotica.es/larebotica/secciones/historia/index.html>
Fecha de consulta: 27 Mar09
3. Esteva de la Sagrera, Juan,(2005), **Historia de la Farmacia**, Barcelona Editorial Masson
4. Norma Oficial Mexicana NOM 059-SSA1-2006 “**Buenas Prácticas de Fabricación Para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica**” DOF: 2008-12-22
5. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, **About ICH**, <http://www.ich.org> Fecha de consulta: 02 Mar 09
6. Colegio de farmacéuticos de la Universidad de Barcelona
http://www.farmaceuticonline.com/cast/medicament/medicament_excipients_c.html Fecha de consulta:
7. Code of Federal Regulations, Food and Drug Administration, 21 CFR, Parts 210/211, **Drugs GMP's**
8. _European Medicines Agency www.emea.europa.eu
Fecha de consulta: 09Mar09
9. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, “**Etiquetado de Medicamentos**” DOF: 2000-04-10
10. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, “**Buenas prácticas de fabricación para fármacos**” DOF:

11. **Guía de Prácticas Adecuadas en Almacenes de la Industria Farmacéutica**, CIPAM, México 1995.

12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (**FEUM 2008**), Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México, Secretaría de Salud.

13. Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios
<http://cofepris.salud.gob.mx> Fecha de consulta: 13 Mar 09