



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE CONTROL DE
PESOS EN UNA LÍNEA DE LLENADO DE SUSPENSIONES”

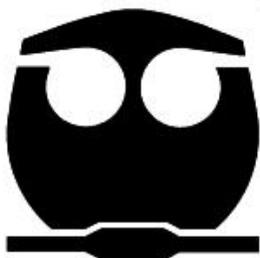
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

LINA VANESSA ESCOBAR ARREOLA



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	Profra. María del Socorro Alpízar Ramos
Vocal	Profr. Francisco García Olivares
Secretario	Profr. José Jesus Rodolfo Alvarado Pérez
1º Suplente	Profr. Joaquin González Robledo
2º Suplente	Profra. María Eugenia Ivette Gómez Sánchez

Sitio en donde se desarrollo el tema:

Bristol Myers Squibb S. de R.L. de C.V.
Avenida Revolución No. 1267, Colonia Tlacopac, México D.F., C.P. 01040

Asesor del tema:

María del Socorro Alpízar Ramos

Supervisor Técnico:

Bernabé Gon Martínez

Sustentante:

Lina Vanessa Escobar Arreola

*“La vida es una obra de teatro que no permite ensayos...
por eso canta, rie, baila, llora y vive intensamente
cada momento de tu vida... antes que el telón
baje y la obra termine sin aplausos.”*

A mi familia:

José Antonio

Silvia

Francisco

Antonio

Katy y Luciano

A mis padres, por estar a mi lado durante estos 24 años, por brindarme todo su amor, trabajo, tiempo, enseñanzas, consejos, anhelos y amistad pero sobre todo por hacerme fuerte aprendiendo a valorar la vida, por bajarme de mi nube cuando fue necesario poniéndome pies de plomo, por todas las risas y felicidad que han cultivado con tanto empeño dentro de mi corazón, por hacerme notar que las cosas se ganan con esfuerzo y trabajo, que la dedicación y la constancia es algo de todos los días, que la sencillez habla de una gran persona y que el amor es lo mas especial que podemos brindar. Esto es gracias a ustedes y ahora me toca a mí brindarles un poco de lo que soy, los amo.

A mis hermanos, Toño y Paco, por sus risas, sus juegos, sus ganas, su apoyo y sobre todo su amor, el cual es y seguirá siendo uno de mis más preciados tesoros.

A Katy y Luciano, por brindarme un rayito de felicidad y dar un giro a mi vida, gracias por demostrarme que a pesar de todo la vida es hermosa, que a pesar de todo el valor y la constancia es lo mejor que podemos enseñar.

A mis amigos: Zuleica, Angélica, Sofy, Ale, Alberto, Cesar, Adrian, Cristian, Pavel, Memo y Yeco los cuales siempre estarán presentes mi mente y en mi corazón, por todos los momento divertidos y también los momentos difíciles, por compartir conmigo estos últimos años de mi vida que han sido los mejores, me siento honrrada de haberlos encontrado en mi camino, los quiero mucho...

A la profesora María del Socorro Alpizar por toda su dedicación durante estos años, siempre dispuesta a ayudar y a brindar lo mejor de si, con una palabra de aliento, la frase indicada en el momento indicado, por sus consejos, por escucharme y sobre todo por su apoyo incondicional a este gran proyecto que definirá mi vida. Mil gracias por todo.

A los profesionistas que con un granito o una montaña de arena colaboraron en este proyecto, gracias por su experiencia, tiempo, dedicación, palabras pero sobre todo su amistad, la cual me ha sabido llevar en el inicio de mi vida profesional: Bernabé Gon, Arzel Alvarado, Rafael Rojas, Eduardo Pacheco, Noel Romero, Adrian Aguilar.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a mi querida Facultad de Química la cual me ha dado la oportunidad de formar parte de esta gran institución, la máxima casa de estudios de Iberoamérica, de la cual orgullosamente llevare corazón azul y piel dorada, por brindarme los mejores y los peores años de mi vida, por forjarme como profesionista dispuesta a servir a este hermoso país.

A las familias Olguin, Luna, Bustamante, Alcántara y Arreola por estar a mi lado y hacerme muy feliz, por enseñarme que una familia es el mejor regalo que Dios nos puede dar.

Mil gracias a todos.

ÍNDICE

	Pag
CAPÍTULO I	
Objetivo	1
CAPÍTULO II	
Introducción	2
I. El Sector Farmacéutico	3
I.I Mercado Mundial	4
I.II La Industria de Medicamentos en México	7
II. Medicamentos	11
II.I Formas Farmacéuticas	12
II.I.I Formas Farmacéuticas Orales	12
II.I.I.I Formas Orales Líquidas	13
II.I.I.II Formas Orales Sólidas	14
II.I.I.III Vía de Administración Oral	16
II.I.II Otras Vías de Administración	16
II.II Regulación Sanitaria de Medicamentos	21
III. Buenas Prácticas de Fabricación y Aseguramiento de Calidad	22
III.I Aseguramiento de Calidad	25
III.II Buenas Prácticas de Fabricación	26
III.III Control de Calidad	27
IV. Validación	29
IV.I Diseño	30
IV.II Calificación	31
IV.III Verificación Continua	33
IV.IV Tipos de Validación	34
V. La Administración de la Producción dentro de la Corporación	35
V.I Administración de la Producción	36
V.II Productividad y administración de Operaciones	39
CAPÍTULO III	
Operación Actual	41
I. Acondicionamiento	41
I.I Envases	44
II. Fabricación	46
III. Actividades Previas a la operación de Llenado	50
IV. Mapeo de Proceso	53
V. Estación de Llenado	55
VI. Registro Maestro de Acondicionamiento	57
CAPÍTULO IV	
Propuesta	59

ÍNDICE

	Pag
CAPÍTULO V	
Implementación	61
I. Análisis Estadístico	61
I.I ¿Qué es un Análisis de Varianza?	61
I.II Definición de Prueba Estadística y Criterios de Aceptación	61
I.III Prueba de Kolmogorov-Smirnov (Distribución normal)	63
I.IV Prueba de Leven (Varianzas homogéneas)	65
I.V Análisis de Varianza de una sola entrada de Fischer	67
II. Muestreo de Tapas	67
III. Control de Cambios	70
CAPITULO VI	
Resultados	77
CAPITULO VII	
Proyecciones	78
CAPITULO VIII	
Conclusiones	79
BIBLIOGRAFÍA	81

CAPITULO I

Objetivo

- Optimizar el proceso de control de pesos en una línea de llenado de suspensiones, acorde con los lineamientos establecidos en la NOM-059-SSA1-2006 “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”.

CAPITULO II

Introducción

Los medicamentos son sustancias o mezclas de sustancias de origen natural o sintético con efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, se presentan en formas farmacéuticas y se identifican como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

El número de medicamentos es inmenso y se encuentra en constante crecimiento debido al desarrollo de nuevos productos y al descubrimiento de nuevos usos de los medicamentos ya existentes. La forma de dosificación de éstos, cuya producción requiere el uso de técnicas modernas, ha progresado rápidamente, diseñando maquinaria sofisticada para llevar a cabo las actividades requeridas. Las innovaciones científicas y los progresos acelerados en esta área prometen mejoras constantes en la forma de dosificación de medicamentos superando la efectividad y precisión a los procesos antiguos.

Las formas de dosificación de medicamentos que requieren la utilización de maquinaria compleja incluyen tabletas, cápsulas, inyectables (ampolletas y frascos de dosis múltiples), líquidos orales (soluciones, jarabes, suspensiones y emulsiones), y semisólidos (ungüentos, cremas y pastas).

Las empresas que han decidido invertir recursos en la optimización de sus procesos, deben realizar los cambios mediante la administración adecuada de factores internos en búsqueda de un elevado desempeño en el mercado.

Una vez que se ha definido la respuesta esperada se debe tener en cuenta, no solamente la obtención del producto procesado, sino también la reducción de los costos de producción. Estos costos dependen de las materias primas, energía eléctrica, tiempo de manufactura, mano de obra, etc.

Posterior a la definición de la respuesta es importante determinar los factores o variables que influyen significativamente sobre la respuesta que se desea obtener para finalmente llevar a cabo la optimización, es decir su implementación, lo que significa buscar la combinación de los valores de los factores seleccionados que resulten en la mejor respuesta (incremento o reducción).

Este estudio comprende el proceso de dosificación de suspensiones, en específico la optimización del proceso de control de peso en una línea de llenado.

I. El Sector Farmacéutico

La farmacéutica es una industria desarrollada y compleja que se encuentra en globalización: integra redes de conocimiento científico y técnico, una importante capacidad de manufactura especializada y vastos sistemas de comercialización y distribución. A si mismo tiene, una indudable función social ya que contribuye a mejorar la salud de las personas y por lo tanto, coadyuva a elevar su calidad de vida.

En México los principales participantes en el sector farmacéutico son empresas internacionales mayoritariamente de capital estadounidense y europeo, si bien existe un importante grupo de empresas de capital nacional.

Durante las últimas dos décadas, la industria farmacéutica mundial ha enfrentado transformaciones aceleradas y profundas: un número importante de fusiones y adquisiciones entre empresas; la multiplicación de alianzas estratégicas entre grandes laboratorios; el crecimiento en el gasto dedicado a la investigación y desarrollo; la concentración de la capacidad fabril en pocos países; el impulso a productos genéricos intercambiables; el desarrollo de la biotecnología; y el inicio de la medicina genómica.

Esta industria está integrada por diferentes divisiones: medicamentos de uso humano; principios activos farmacéuticos (fármquímicos); medicamentos veterinarios; equipos médicos, prótesis, órtesis y ayudas funcionales; agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos.

Para efectos del presente trabajo, se abordará exclusivamente el rubro de medicamentos de uso humano.

I.I Mercado Mundial

El mercado farmacéutico mundial mantiene un perfil de crecimiento constante de alrededor del 6.06% en los últimos tres años; en el 2008 el valor del mercado alcanzó 773 billones de dólares (Tabla 1).

Estados Unidos es el principal mercado. Norteamérica, la Unión Europea y Japón representan en conjunto el 88 por ciento del total mundial (Figura 2), mostrando tasas de aumento importantes (Tabla 2).

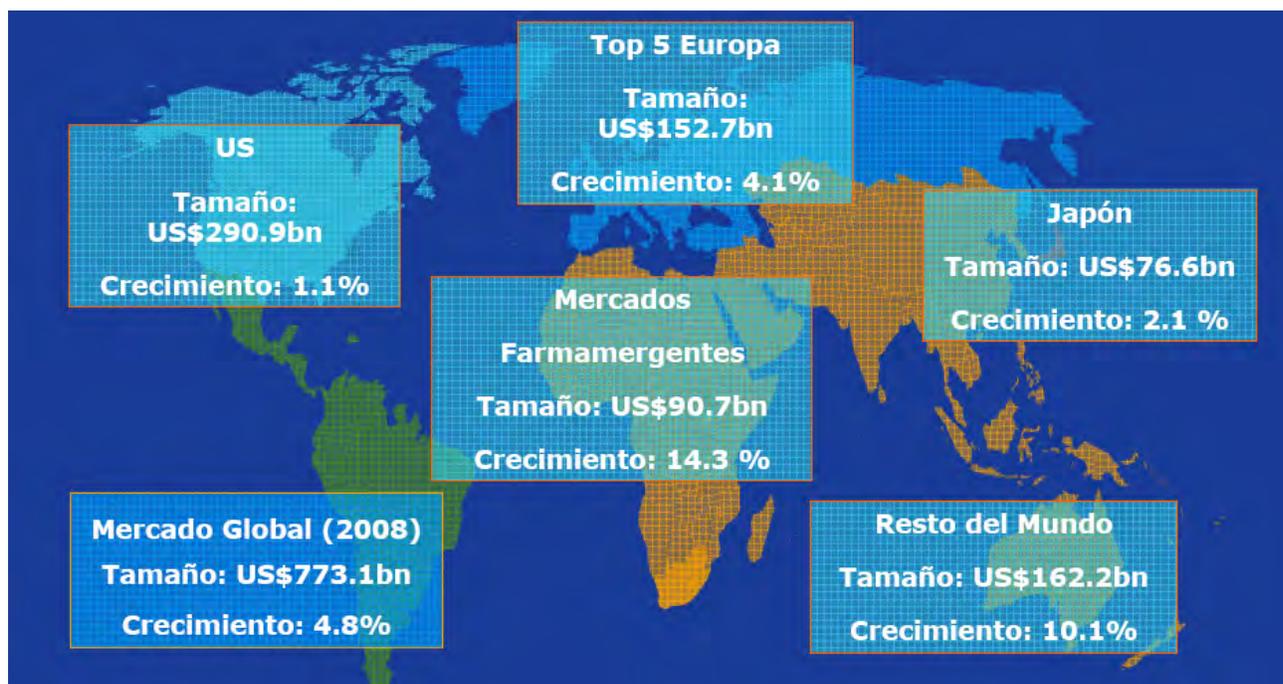
Tabla 1. Ventas del mercado farmacéutico mundial, 2001-2008.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total world Market (current US\$ in billions)	393	429	499	560	605	648	715	773
Growth Over Previous Year (\$Constant US\$ Growth)	11.8%	9.2%	10.2%	7.9%	7.2%	6.8%	6.6%	4.8%

Fuente: IMS (Intercontinental Marketing Services) Health Market Prognosis (includes IMS Audited and Unaudited markets). All información current as of March, 2009.¹

¹<http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnextoid=cec0977ccedc0210VgnVCM100000ed152ca2RCRD&cpsextcurrchannel=1>

Figura 2. Crecimiento alcanzado en 2008.¹



Fuente: IMS Health, Market Prognosis, Marzo 2009.¹

Tabla 2. Mercado Farmacéutico Global no auditado y revisado por región.

	2008		2007	2003-2008	2009	2008-2013
	Mkt Size US\$ bn	% Growth Const. US\$	% Growth Const. US\$	CAGR % Const. US\$	Forecast % Growth	CAGR % Const US\$
Total unaudited and audited global market						
	\$773.1	4.8%	6.6%	6.6%	2.5-3.5%	3-6%
Total unaudited and audited global market by region						
Norte America	311.8	1.4%	4.4%	5.7%	-1-0%	-1-2%
Europa	247.5	5.8%	7.1%	6.4%	3-4%	3-6%
Asia/Africa/Australia	90.8	15.3%	15.0%	13.7%	11-12%	11-14%
Japón	76.6	2.1%	4.2%	2.7%	4-5%	1-4%
Latinoamérica	46.5	12.6%	12.8%	12.7%	9-10%	11-14%

Fuente: IMS Health Market Prognosis, March 2009.²

²<http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnexto id=cec0977ccedc0210VgnVCM100000ed152ca2RCRD&cpsexcurrchannel=1>, Global Pharmaceutical Market Size & Growth by Region, 2008.

Debido al lento crecimiento que presentan en la actualidad los mercados tradicionales más importantes de Estados Unidos y Europa, otros mercados más pequeños y emergentes están recibiendo más atención e interés. El mercado farmacéutico de Latinoamérica es muy prometedor.

Según “IMS Health” el crecimiento total a nivel mundial de la industria farmacéutica fue de 4.8% en el año 2008, llegando a US\$ 773 billones. El crecimiento de los 10 mercados mas importantes en este mismo año se encuentra por debajo del 6.6% del 2007. Sin embargo, las ventas en Latinoamérica crecieron 12.6% hasta los US\$46.5 billones. Y a pesar de que el mercado aún es reducido, ofrece oportunidades claves para la industria.

En términos generales Latinoamérica está compuesta de los 13 países del subcontinente americano, América Central, México y el Caribe. La región es el hogar de más de 490 millones de personas. Y a pesar de las limitaciones actuales en el crecimiento del mercado, tres de los 15 mayores mercados en la industria farmacéutica, Brasil, México y Argentina pertenecen a Latinoamérica.

Naciones Unidas pronostica que la población total de la región crecerá más de 23% en los próximos 20 años hasta llegar a más de 623 millones de habitantes. A medida que la calidad de vida mejora, según opinan los expertos, aumentan las enfermedades relacionadas con el sedentarismo, como cáncer, enfermedades cardíacas, derrames cerebrales y diabetes. En consecuencia, la demanda de medicamentos se incrementa y continuará haciéndolo.

Cinco de las 10 clases de terapias de mayor incremento en el 2008, fueron tratamientos para enfermedades cardiovasculares y el sistema nervioso central, mientras que dos correspondieron a tratamientos para el asma. “IMS Health” adelanta que las ventas totales de los 7 países más importantes de la región, es decir México, Brasil, Argentina, Venezuela, Colombia, Chile y Perú crecerán de un 12.6% registrado en 2008 hasta 14% en el 2013.

La mayoría de las multinacionales ya tienen un pie en el mercado. De acuerdo con “PwC” (PricewaterhouseCoopers), las 10 compañías mas importantes generaron conjuntamente ganancias de aproximadamente US\$ 724,465 mil millones en el año 2008. “Pfizer” posee la mayor presencia con facturación de US\$ 43,363 mil millones ³ (Tabla 3).

Tabla 3. Top 10 Corporaciones Mundiales.

	Posición 2008	Ventas 2008 (US\$)	Ventas 2007 (US\$)	Ventas 2006 (US\$)	Ventas 2005 (US\$)	Ventas 2004 (US\$)
Mercado mundial	0	724,465	673,043	612,013	572,659	530,909
PFIZER	1	43,363	44,651	45,622	45,869	49,401
GLAXOSMITHKLINE	2	36,506	37,951	37,516	35,256	33,231
NOVARTIS	3	36,172	34,409	31,560	29,616	26,404
SANOFI-AVENTIS	4	35,642	33,819	31,460	30,953	28,446
ASTRAZENECA	5	32,516	30,107	27,540	24,741	22,526
ROCHE	6	30,336	27,578	23,354	20,105	16,787
JOHNSON&JOHNSON	7	29,425	29,092	27,730	27,190	26,919
MERCK&CO	8	26,191	27,294	25,174	23,872	24,334
ABBOTT	9	19,466	17,587	16,065	14,849	13,310
LILLY	10	19,140	17,386	15,388	14,232	13,042

US\$: ventas en tipo de cambio trimestral. Fuente: IMS Health, 2008⁴

I.II La Industria de Medicamentos en México

Actualmente existen en México 93 plantas (o laboratorios) de medicamentos o productos biológicos; 46 forman parte del consorcio o industrias con capital mayoritariamente extranjero y las restantes son de accionistas predominantemente mexicanos. Además de 8 fabricantes de fármacos (principios activos farmacéuticos) y

³ “Evolución y desarrollo del mercado farmacéutico Latinoamericano: los problemas y las soluciones”, Lisa Roner, Eyeforpharma, Octubre 2008.

⁴<http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnnexto id=cec0977ccedc0210VgnVCM100000ed152ca2RCRD&cpsextcurrchannel=1>, Top 15 Global Corporations, 2008.

otras 41 que proveen insumos, dando empleo directo a 48,644 personas en 2008. El valor de los productos elaborados por este sector alcanzó \$ 109,244.536.00 MN en este mismo año.⁵

La industria en México participa con el 1.04 por ciento del Producto Interno Bruto (PIB) y aproximadamente, el 3 por ciento del PIB manufacturero. De las más de 45 mil personas empleadas, 53% trabajan en áreas de administración y ventas, 38% en producción y 9% en otras funciones. En promedio, la mano de obra utilizada por la Industria farmacéutica obtiene mayores niveles de remuneración que la media del mercado, debido a su calificación y especialización (Tabla 4).

Las industria química y farmacéutica han tenido un desarrollo constante, similar a otras de la economía; sin embargo, en los últimos 10 años su crecimiento ha sido menos acelerado, con una tasa ligeramente menor que la del PIB total de la industria manufacturera.

Tabla 4. Indicadores económicos de la industria farmacéutica, año.

Aportación al PIB Nacional	1.04%
Aportación al PIB Manufacturero	3.00%
Empleos directos fijos	45,401
Empleos Indirectos	~100,000
Importaciones	1,288 millones de dólares
Exportaciones	890 millones de dólares

Fuente: INEGI⁵

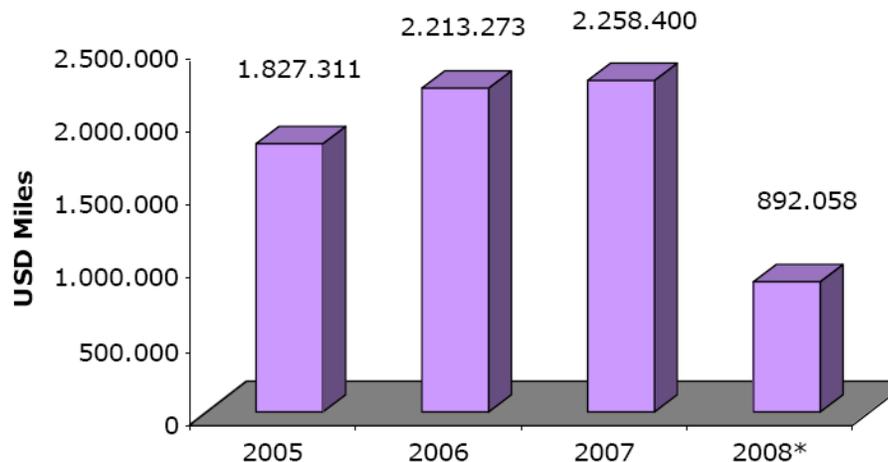
La industria farmacéutica instalada en México prácticamente abastece la totalidad de los requerimientos de medicamentos en el país: produce 86 por ciento de ellos e importa el 14 por ciento restante. En el caso de nuevos productos cuyo volumen de producción no justifica su fabricación localmente, las empresas fabricantes que cuentan con instalaciones en el país, son las encargadas de garantizar su importación, estabilidad y seguridad.

⁵ INEGI, Banco de Información Económica. www.inegi.org.mx

La capacidad instalada es significativamente superior a las necesidades actuales, si bien no existe una estadística precisa, una encuesta reciente realizada por Canifarma, indica que el nivel de aprovechamiento es del orden del 63 por ciento, lo cual muestra que podría producirse un volumen sustancialmente superior de medicamentos a los que hoy se fabrican, si fuera necesario.

La composición de las importaciones ha cambiado en años recientes, durante los primeros seis meses del 2008, las importaciones mexicanas de medicamentos sumaron USD892 millones. El resto de los medicamentos con USD707 millones, fue el producto más importado por México desde el exterior; entre enero y junio del 2008. Estas ventas fueron seguidas de medicamentos sin antibióticos con USD64.8 millones; medicamentos vitamínicos con USD39.3 millones y medicamentos con antibióticos con USD37.9 millones. En el 2007, las compras internacionales de México fueron de USD2.258 millones presentando un crecimiento promedio anual del 11%, durante el periodo comprendido de 2005 a 2007, puesto que pasaron de USD1.827 millones a USD2.258 millones.⁶

Gráfica 2. Importaciones mexicanas de medicamentos.



Fuente: Legiscomex, Agosto 2008.

⁶http://www.legiscomex.com/BancoMedios/Documentos%20PDF/est_mex_medicamentos_6.pdf.

Las ventas de la industria farmacéutica mexicana ocupan el tercer lugar en la región de las Américas, sólo después de los Estados Unidos y Canadá.

El valor del mercado farmacéutico mexicano ha tenido un aumento anual del 11 por ciento, similar al observado a nivel mundial. En México este mercado está conformado fundamentalmente por dos segmentos bien definidos que se operan en forma independiente. El institucional (sector público) cuya demanda depende principalmente de productos genéricos y de tecnología madura; y el privado, caracterizado por el uso de marcas comerciales e innovadores.

En la época actual el crecimiento a largo plazo de los países depende en gran proporción de las innovaciones industriales que pueden darse si existen las suficientes capacidades humanas. Promover la industria productora de fármacos puede mejorar el desarrollo humano y el tecnológico, necesarios para contar con la capacidad de captar nuevos fármacos generados en México o en otros países, ya sea que se fabriquen bajo licencia del titular de una patente, o bien que se registre la patente de un producto nuevo en coordinación con un investigador. En cualquier caso se generaría un flujo económico favorable en diversos sentidos que junto con otras industrias estratégicas deben sustentar el futuro crecimiento de México.

En resumen, la industria farmacéutica instalada en México es económicamente fuerte, aunque su crecimiento se ha desacelerado en los últimos años y fabrica 86 por ciento de las necesidades de medicamentos en el país, principalmente a partir de principios activos provenientes del extranjero.

Algunas de las razones para impulsar la industria productora de fármacos en México son:

- Propiciar el desarrollo tecnológico y científico del país.
- Permitir la incorporación de nuevos conocimientos.
- Favorecer la captación de fármacos innovadores de origen nacional o internacional, a través de licencias o de patentes.

- Promover la búsqueda y la concentración de acuerdos con investigadores y centros de investigación, así como con la industria farmacéutica.
- Generar abasto nacional de un mayor número de fármacos, a fin de reducir la dependencia externa.
- Aumentar la capacidad de exportación de productos elaborados de alta tecnología.
- Mejorar la balanza comercial de este sector.
- Fomentar el crecimiento económico nacional.

II. Medicamentos

Los medicamentos son sustancias o mezclas de sustancias de origen natural o sintético que tienen efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presentan en forma farmacéutica y se identifican como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas⁷.

Los medicamentos se clasifican:

A. De acuerdo a su forma de preparación:

- I. *Magistrales*. Cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico.
- II. *Oficiales*. Cuando la preparación se realice de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- III. *Especialidades farmacéuticas*. Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico-farmacéutica.

B. Por su naturaleza:

- I. *Alopáticos*. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad

⁷ NOM-059-SSA1-2006 "Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos".

farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos.

- II. *Homeopáticos*. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo a los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, en las de otros países u otras fuentes de información científica nacional e internacional.
- III. *Herbolarios*. Productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de alguna planta o extractos o tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentado en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional e internacional.

II. I Formas farmacéuticas

Una forma farmacéutica es la manera en que se expende un producto farmacéutico, es decir, la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

II.I.I Formas farmacéuticas orales

La vía oral constituye la más utilizada en administración de fármacos. En ella la forma galénica, los excipientes y las condiciones de fabricación desempeñan un importante papel en relación con la liberación del principio activo en la luz del tubo digestivo y lo relativo a la velocidad de absorción en el organismo. Las formas de administración oral se subdividen, en función de su estado físico, en formas líquidas y formas sólidas donde ambas presentan ventajas y desventajas:

- *Formas líquidas.* No plantean problema de disgregación o de disolución en el tubo digestivo, lo que condiciona una acción terapéutica más rápida. Por el contrario no están protegidas, en caso de reactividad, frente a los jugos digestivos. Resultan de elección particularmente para niños.
- *Formas sólidas.* Presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua, lo que le confiere tiempos de reposición más largos. Además estas formas farmacéuticas permiten resolver posibles problemas de incompatibilidades, enmascarar sabores desagradables e incluso regular la liberación de los principios activos.

II.I.I.I Formas orales líquidas

Los líquidos para administración oral son habitualmente soluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos disueltos en un vehículo apropiado. Los vehículos pueden ser:

- *Acuosos.* Empleados para disolver principios activos hidrosolubles, los más comunes son los jarabes.
- *Mucílagos.* Líquidos viscosos resultantes de la dispersión de sustancias viscosas en agua. Se usan sobretodo en la preparación de suspensiones y emulsiones.
- *Hidroalcohólicos.* Los elixires son soluciones hidroalcohólicas (25% alcohol) edulcoradas utilizadas para disolver sustancias solubles en agua y alcohol.

Estas formas líquidas pueden contener también sustancias auxiliares para la conservación, estabilidad o el enmascaramiento del sabor del preparado farmacéutico: Conservadores, antimicrobianos, antioxidantes, amortiguadores, solubilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes autorizados.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral más usuales son:

- Jarabes.

- Suspensiones
- Gotas
- Tinturas.

II.I.I.II Formas orales sólidas

a) Comprimidos

Son formas farmacéuticas sólidas que contienen, en cada unidad, uno o varios principios activos. Se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas. Se administran generalmente por deglución, aunque algunos de ellos deben disolverse previamente en agua (comprimidos efervescentes) o bien debe permanecer en la cavidad bucal con el fin de ejercer una acción local sobre la mucosa.

Existen otros tipos de comprimidos que van a administrarse por un vía diferente a la entérica. Entre ellos se encuentran aquellos que, vía sublingual, van a permitir el tránsito directo del principio activo a la circulación sistémica. También existen comprimidos destinados a situarse en otras cavidades naturales del organismo, e incluso subcutáneamente (implantes). Todos estos comprimidos tendrán exigencias específicas, dependientes de su vía de administración.

Los comprimidos destinados a la administración oral pueden clasificarse en:

- Comprimidos no recubiertos.
- Comprimidos de capas múltiples.
- Comprimidos recubiertos o grageas.
- Comprimidos con cubierta entérica.
- Comprimidos de liberación controlada.
- Comprimidos efervescentes.
- Comprimidos bucales.

b) Cápsulas

Las cápsulas son preparaciones de consistencia sólida formadas por un receptáculo duro o blando, de forma y capacidad variable, que contiene una unidad posológica de medicamento (contenido). En la mayoría de los casos la base del receptáculo suele ser de gelatina aunque, en ciertos casos se añaden sustancias para ajustar la consistencia. El contenido puede ser de consistencia sólida, líquida o pastosa y está constituido por uno o más principios activos, acompañados o no de excipientes. El contenido no debe provocar el deterioro del receptáculo, el cual se alterará por la acción de los jugos digestivos, produciendo la liberación del contenido (a excepción de las cápsulas con cubierta gastrorresistente). En la mayoría de los casos, las cápsulas se destinan a la administración oral, distinguiéndose las siguientes categorías:

- Cápsulas duras
- Cápsulas blandas
- Cápsulas de cubierta gastrorresistente.
- Cápsulas de liberación modificada.

c) Otras formas orales sólidas

- *Polvos*. El principio activo puede estar disperso o no en un excipiente pulverulento inerte. Cada dosis se administra previa preparación de una solución extemporánea en agua u otro líquido. La dosificación se realiza en recipientes multidosis o en dosis unitarias.
- *Granulados*. Agregados de partículas de polvo que incluyen principios activos, azúcares o coadyuvantes diversos. Se presentan en forma de pequeños gránulos de grosor uniforme, de forma irregular y mas o menos porosidad. Existen granulados de distintos tipos: efervescentes, recubiertos, gastrorresistente y de liberación modificada.

- *Pastillas*. Preparaciones sólidas para disolver en la cavidad bucal. Se diferencian de los comprimidos por la técnica de elaboración. Sus constituyentes principales son la sacarosa, aglutinante y uno o más principios activos.
- *Liofilizados*. Son preparaciones farmacéuticas que se acondicionan en forma de dosis unitarias y se liofilizan a continuación. Son formas muy porosas e hidrófilas y fácilmente dispersables en agua.

II.I.I.III Vía de administración oral

La mayor parte de los fármacos administrados vía oral buscan una acción sistémica, tras un proceso previo de absorción entérica. En la absorción oral influyen factores fisiológicos (pH, cantidad y tipo de alimento, solubilidad del fármaco). Pero también existen otras características del individuo (superficie de absorción, velocidad de tránsito intestinal, procesos patológicos) que pueden modificar sustancialmente el proceso de absorción.

La administración de fármacos por vía oral tiene una serie de limitaciones como son: el pH ácido y las enzimas proteolíticas, que pueden llegar a destruir el principio activo antes de alcanzar su lugar de acción. Además, algunos fármacos pueden ser irritantes de las mucosas, originando efectos secundarios y el consiguiente incumplimiento terapéutico. Por otra parte, muchos fármacos administrados por vía oral sufren un importante metabolismo hepático (efecto de primer paso), lo que limita su administración por esta vía.

II.I.II Otras vías de administración

Existen formas farmacéuticas que pueden o deben ser administradas por un vía diferente a la oral, éstas presentan características particulares y requerimientos especiales, los cuales no son tema del presente estudio. Sin embargo para conocimiento

del lector a continuación se mostrarán algunos conceptos relacionados a estas diferentes vías, así como sus ventajas y desventajas (Tabla 3).

- *Vía parenteral.* la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía parenteral depende de sus características fisicoquímicas, de la forma farmacéutica y de las características anatomofisiológicas de la zona de aplicación. Puede llevarse a cabo por:
 - Vía intravenosa
 - Vía intraarterial
 - Vía intramuscular
 - Vía subcutánea

Los preparados para administración parenteral son formulaciones estériles destinadas a ser inyectadas o implantadas en el cuerpo humano.

- *Vía rectal.* Esta vía puede emplearse para conseguir efectos locales o sistémicos. En este último caso, solo se debe considerar como una alternativa a la vía oral cuando ésta no pueda utilizarse, ya que la absorción por el recto es irregular, incompleta y además muchos fármacos producen irritación en la mucosa rectal. Las formas farmacéuticas administradas por esta vía son:
 - Supositorios.
 - Cápsulas.
 - Soluciones y dispersiones.
 - Pomadas.
- *Vía tópica.* Empleada principalmente para efectos de acción local, puede conllevar la absorción sistémica del fármaco lo que depende, en gran medida del estado de la piel (las lesiones aumentan la absorción). La absorción es menor en

las zonas de mayor estrato córneo. Entre las principales formas farmacéuticas de administración tópica se encuentran:

- Formas líquidas: gotas y lociones.
 - Formas semisólidas: ungüento, cremas, pomadas y geles.
 - Formas sólidas: polvos, óvulos, tabletas y cápsulas vaginales.
- *Vía transdérmica.* Hasta hace poco, la piel sólo era considerada una zona de aplicación de fármacos de acción local. La aparición de intoxicaciones por sustancias de administración tópica puso de manifiesto el interés de utilizar fármacos que, atravesando la piel, produzcan una acción sistémica (vía transdérmica). Así, cada vez son más los fármacos que, administrados tópicamente mediante distintos dispositivos, son capaces de proporcionar niveles sistémicos suficientemente altos como para lograr efectos analgésicos, antihipertensivos, antianginosos u hormonales.

Los sistemas transdérmicos son formas de dosificación ideados para conseguir el aporte percutáneo de principios activos a una velocidad programada, o durante un periodo de tiempo establecido. Existen varios tipos de sistemas transdérmicos, entre los que se encuentran:

- Parches transdérmicos.
 - Sistemas de iontoforesis.
- *Vía sublingual.* Normalmente se utilizan comprimidos que se disuelven debajo de la lengua. La mucosa sublingual ofrece una superficie de absorción pequeña, aunque muy ricamente vascularizada. Esta mucosa es exclusivamente permeable al paso de sustancias ni iónicas, muy liposolubles. Por tanto, sólo pueden administrarse por esta vía fármacos que sean lo suficientemente potentes como para que, tras el paso de unas pocas moléculas a la circulación sistémica, se logre un efecto terapéutico.

Esta vía se recomienda para conseguir una acción terapéutica rápida de fármacos que, reuniendo las características anteriores, no puedan administrarse por vía oral por alguna de las siguientes razones:

- Posean un alto grado de metabolización hepática.
 - Se degraden al contacto con jugo gástrico.
 - No sean absorbidos por vía oral.
- *Vía respiratoria.* Esta vía es empleada para conseguir una acción local del fármaco en diversos procesos patológicos pulmonares, de esta forma se consigue una acción rápida del fármaco y la disponibilidad de sus efectos adversos. Sin embargo, en otras ocasiones, la vía inhalatoria es utilizada con el fin de que el fármaco alcance la circulación sistémica, ya que esta zona es altamente vascularizada, evitando el efecto del primer paso.

Existen distintos dispositivos para la administración de principios activos por vía inhalatoria, como por ejemplo:

- Aerosoles.
- Nebulizadores.
- Inhaladores de polvo seco.⁸

⁸ "Formas farmacéuticas y vías de administración de fármacos", Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Tabla 3. Información básica de las vías de administración más comunes.⁹

Vía	Ventaja	Desventaja	Producto
Parenteral	Dosis exacta al 100%. Adecuada para pacientes inconscientes. Efecto rápido, especialmente después de la administración intravenosa.	Dolorosa. Difícil de auto administrar. Requiere de personal entrenado. Costoso proceso de producción.	Soluciones, emulsiones, implantes.
Oral	Fácil de administrar. Conveniente en pacientes conscientes. Aceptable Sin dolor. Autoadministración posible.	Inapropiado durante el vómito. Problemas potenciales de inestabilidad del fármaco. Interacción con la comida. Baja disponibilidad. El paciente debe ser constante.	Soluciones, jarabes, suspensiones, emulsiones, polvos, granulados, cápsulas, tabletas.
Rectal	Evita problemas de inestabilidad en el tracto gastrointestinal. Sin efecto de primer paso. Útil si no es posible la administración oral.	Poco popular e inconveniente. Absorción errática. Irritación.	Supositorios, enemas, cremas.
Inhalatoria	Fácil y conveniente. Efectos sistémicos o locales. No hay efecto del primer paso.	Irritación de la mucosa. El paciente debe estar capacitado.	Gases, aerosoles (soluciones, suspensiones, polvos).
Tópica	Fácil y conveniente. No hay efecto del primer paso. Efectos sistémicos o locales.	Irritación de la piel. Solo disponible para algunos fármacos. La absorción es afectada por el sitio de aplicación.	Soluciones, lociones, sprays, geles, ungüentos, cremas, polvos.
Oftálmica	Acción local y sistémica.	Irritación del ojo. Difícil mantenimiento de las soluciones.	Soluciones, ungüentos, inyecciones.
Vaginal	Efectos sistémicos o locales (hormonales). Sin efecto del primer paso.	Poco conveniente. Difícil absorción. Irritación de las paredes vaginales.	Cremas, ungüentos, espumas, tabletas, óvulos.

⁹ Griffin, John P.; et al (2006), The Textbook of Pharmaceutical Medicine 5th Edition, Blackwell Publishing.

II.II Regulación sanitaria de medicamentos

La regulación sanitaria de los medicamentos es un instrumento necesario e indispensable para lograr su seguridad, eficacia y calidad. En México la entidad gubernamental encargada de esta regulación es la Secretaría de Salud (SSA), a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual es la encargada de vigilar el cumplimiento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y de las Normas Oficiales Mexicanas que de ella se desprenden, con el objetivo de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos que se producen, acondicionan y distribuyen en el país. Dentro de la normativa vigente contamos con:

- NOM-059-SSA1-2006 “Buenas prácticas de fabricación para establecimiento de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”.
- NOM-072- SSA1-1993 “Etiquetado de medicamentos”.
- NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de fármacos y medicamentos”.
- NOM-164-SSA1-1998 “Buenas prácticas de fabricación de fármacos”.
- NOM-176-SSA1-1998 “Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano”.
- NOM-177-SSA1-1998 “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas”
- NOM-220-SSA1-2002 “Instalación y operación de la farmacovigilancia”¹⁰.

La Secretaria de Salud (SSA), es la autoridad facultada para establecer parámetros que deben cumplir los laboratorios a fin de determinar si un medicamento es eficaz al rendir los beneficios derivados del efecto farmacológico de sus componentes y para asegurar que éstos produzcan al consumirse los beneficios demostrados durante el proceso de evaluación para su aprobación.

¹⁰ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª edición.

Así un medicamento es eficaz cuando mejora o cura algún padecimiento o enfermedad; es seguro cuando el beneficio terapéutico sobrepasa los efectos adversos y; es de calidad cuando sus atributos físico químicos son homogéneos en la producción cumpliendo con especificaciones; una inadecuada calidad puede afectar la seguridad y la eficacia de los medicamentos.

El ejercicio de control y regulación sanitarios comprenden múltiples disposiciones y acciones que son competencia exclusiva del Estado y que conciernen a distintos elementos de cada medicamento: materias primas, proceso de fabricación, producto terminado, publicidad, comercialización, distribución y su uso.

III. Buenas Prácticas de Fabricación y Aseguramiento de Calidad.

El concepto que se tenía hace algunos años sobre el Control de Calidad como “el conjunto de actividades conducentes a llevar cabo el control analítico de los materiales de partida, productos intermedios y productos terminados”, desde la perspectiva actual, es insuficiente para asegurar la calidad de un medicamento. Este cambio de actitud ha conducido a frases como “la calidad se crea y se construye”, “la calidad no se controla, se fabrica”. Es así como hoy en día ya no se habla de Control de Calidad sino Aseguramiento de Calidad.

Definiremos Aseguramiento de Calidad a un sistema operacional relacionado con las actividades conducentes a mantener bajo control, todos aquellos factores que individual o colectivamente influyen sobre las características del producto. Se puede decir entonces que el aseguramiento de Calidad tiene como objetivo la evaluación de los atributos del producto con el fin de asegurar que éste ha sido elaborado de acuerdo a sus especificaciones.

Para asegurar la manufactura de un producto con los atributos deseados se requiere de pruebas y ensayos durante todo su proceso de fabricación. La mayor responsabilidad sobre la calidad de un producto recae en el personal que interviene en

su elaboración. Sin embargo, el Aseguramiento de Calidad requiere de un esfuerzo conjunto de toda la empresa, para que cada componente y etapa del proceso de fabricación al ser considerado como crítico, sea realizado de acuerdo con los requerimientos especificados, permitiendo garantizar que la calidad requerida se ha alcanzado en el producto terminado.

Se debe recordar que la calidad de un medicamento es la suma de todos los factores que contribuyen directa o indirectamente en su fabricación y se reflejan en la seguridad y efectividad terapéutica. Estos factores incluyen: investigación y desarrollo del producto, adquisición de materias primas y materiales, fabricación, controles, inspección de envase, empaque, etiquetado, liberación, almacenamiento y distribución. La sola evaluación final del producto terminado, aunque es una función importante para evaluar la aceptabilidad del producto final, no aseguraría la calidad del producto obtenido.

El objetivo de implementar un Sistema de Aseguramiento de Calidad es establecer la confianza de que el producto fabricado tiene el grado de calidad deseado. Aunque esta etapa tiene la responsabilidad primaria de los resultados finales, un Sistema de Aseguramiento debe estandarizar puntos de control para el seguimiento de la calidad del producto durante el procesamiento, lo mismo que después de haberlo terminado. Éstos incluyen:

- Instalaciones para el almacenamiento de materias primas y materiales, la manufactura, el envase, el empaque y el almacenamiento del producto en proceso y terminado.
- Control del equipo de manufactura; las etapas del procesamiento, el ambiente, servicios auxiliares como agua, aire, vapor, gases inertes y vacío.
- Control en envase, empaque y etiquetado.
- Control de producto terminado.
- Seguimiento del producto en el mercado (Farmacovigilancia).

Todo lo anterior llevó a pensar que debería estructurarse un sistema auxiliar o metodología que nos permitiera asegurar que todos los procedimientos que se llevan a cabo en la producción de un medicamento, mantienen la eficacia que originalmente el producto tenía cuando fue creado. Es así como surgió lo que hoy conocemos como *Good Manufacturing Practices* (GMP) o Buenas Prácticas de Fabricación.

De acuerdo con las GMP's, los profesionales de la farmacia, asistentes y colaboradores, deben cumplir sus funciones y dedicar el tiempo suficiente para desarrollar eficazmente las tareas, de acuerdo con la ética profesional y la normativa que sobre producción de medicamentos existe en cada país. La atención debe entonces dirigirse a poner en práctica procedimientos preestablecidos, pero sobre todo a promover y patrocinar el entrenamiento de todo el personal del establecimiento de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación con el fin de asegurar la calidad de los medicamentos.

Se definen entonces las Buenas Prácticas de Fabricación como *el conjunto de lineamientos y actividades relativas al control del personal, equipo, instalaciones, documentación, materiales, y de todas las etapas del proceso de fabricación a fin de garantizar que los fármacos elaborados cumplan con las especificaciones establecidas¹¹, es decir, tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requerida para su uso.*

En México la normativa vigente es de carácter obligatorio para establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos, siendo la NOM-164-SSA1-1998 "Buenas prácticas de fabricación de fármacos", donde se establecen los requisitos mínimos necesarios para el cumplimiento de las GMP's[9].

El logro de cumplir con las GMP's es responsabilidad de la gerencia y de todas las personas involucradas con la fabricación y el control del producto. Para alcanzar el objetivo de forma confiable debe existir un diseño racional del medicamento y una

¹¹ NOM-164-SSA1-1998 "Buenas Prácticas de fabricación para fármacos".

correcta implementación del Sistema de Aseguramiento de Calidad, donde se incorporan tanto las Buenas Prácticas de Fabricación como los Procesos de Control de Calidad, los cuales están totalmente documentados y efectivamente controlados. Todas las partes del sistema deben ser dotadas con personal competente, instalaciones, equipos y servicios apropiados y suficientes.

III.I Aseguramiento de Calidad.

Como se describió anteriormente, el Aseguramiento de Calidad es un concepto muy amplio que identifica y relaciona con todos aquellos aspectos que individual o colectivamente influyen sobre la calidad específica para un producto.

Cada empresa farmacéutica debe implementar un Sistema de Aseguramiento de Calidad actualizado que sistemáticamente debe ser aplicado, verificado y destinado a garantizar la calidad de los medicamentos producidos por dicha firma. El establecimiento y operación de un sistema de esta índole requiere de la participación y el compromiso de la dirección y de la mayoría de los diferentes departamentos de la empresa, lo mismo que a todos los niveles dentro de la compañía y proveedores de la misma.

Un sistema de Aseguramiento de Calidad apropiado para la fabricación y control de medicamentos garantiza que:

1. Los medicamentos han sido diseñados y desarrollados de tal manera que cumplen con los requerimientos de las GMP.
2. Los procedimientos de fabricación y control están claramente especificados y se han adoptado por las GMP.
3. Las responsabilidades de la gerencia se especifican de una manera precisa.
4. Se planifica la fabricación, el suministro y la utilización de las materias primas y los materiales de empaque correctos.
5. Se realizan todos los controles apropiados en los productos intermedios, lo mismo en proceso y sus validaciones.
6. El producto final se ha procesado o conformado adecuadamente, de acuerdo con los procedimientos definidos.

7. Los medicamentos no son vendidos ni suministrados antes de que el personal calificado certifique que cada lote ha sido fabricado y confrontado de acuerdo con los requisitos de la autorización para mercadeo y cualquier otra norma legal importante sobre la elaboración de los medicamentos.
8. Existen adecuadas rutas para asegurar que los medicamentos son almacenados, distribuidos y posteriormente manipulados de tal manera que se mantenga la calidad a través de la vida útil asignada o esperada.

III.II Buena Prácticas de Fabricación

Las BPFs en conjunto con el Aseguramiento de Calidad, garantizan que los productos han sido elaborados consistentemente y controlados de acuerdo a estándares requeridos.

Las BPF tienen relación con los procedimientos de fabricación y los de control de calidad. Los requerimientos básicos de las BPF's son los siguientes:

1. Todos los procesos de fabricación son definidos con claridad, revisados sistemáticamente a la luz de la experiencia y conocida su capacidad de lograr medicamentos que cumplen con sus especificaciones.
2. Se validan los procesos de fabricación y las modificaciones significativas de los mismos.
3. Se debe disponer de todas las facilidades o instalaciones necesarias lo que comprende:
 - 3.1 Personal calificado y entrenado.
 - 3.2 Instalaciones y espacios acorde a los procesos.
 - 3.3 Equipo y servicios adecuados.
 - 3.4 Materiales, envases y etiquetas apropiados.
 - 3.5 Procedimientos e instrucciones aprobados.
 - 3.6 Almacenamiento y transporte adecuados.

4. Las instrucciones y procedimientos se escriben en lenguaje claro no ambiguo, en forma de instrucción, aplicable específicamente a las facilidades proporcionadas.
5. Los operadores son entrenados para llevar a cabo correctamente los procedimientos.
6. Durante la fabricación, se realizan los registros manualmente o con instrumentos de registro, lo que demuestra que todas las etapas requeridas por los procedimientos definidos son tomados en cuenta y que la cantidad y calidad del producto corresponden a lo esperado. Cualquier desviación es registrada e investigada.
7. Los registros de fabricación y distribución que facilitan la historia completa del lote que debe ser investigado, son conservados en una forma comprensible y accesible.
8. La distribución no debe representar ningún riesgo para la calidad.
9. Se dispondrá de un sistema para retirar del mercado, cualquier lote de producto, de venta o suministro, cuando sea necesario.
10. Se examinarán las quejas de productos vendidos, se investigaran las causas de los defectos de calidad y se tomarán las medidas adecuadas, con respecto a los productos defectuosos, para prevenir que vuelva a ocurrir.

III. III. Control de Calidad.

El Control de calidad es aquella parte de las BPF relacionada con el muestreo, las especificaciones y las pruebas, su organización, documentación y los procedimientos de liberación, que aseguran que efectivamente se han realizado las pruebas necesarias y suficientes, no se han liberado los materiales para su uso, al igual que productos de entrada o suministro, hasta cuando la calidad se juzgue o considere satisfactoria.

Los requerimientos básicos de Control de Calidad son:

- a. Instalaciones adecuadas, personal entrenado y procedimientos aprobados disponibles para el muestreo, inspección y pruebas para materia prima, materiales de empaque, productos intermedios, graneles y productos terminados

- y donde sea necesario procedimientos para controlar las condiciones ambientales.
- b. Con el personal y los métodos aprobados por la persona responsable de Control de calidad, se hará el muestreo de las materias primas, materiales de empaque, productos intermedios, productos agranel y productos terminados.
 - c. Los métodos de valoración serán validados.
 - d. Los registros se realizan manualmente y/o instrumentalmente para demostrar que todas las operaciones de muestreo, inspección y procedimientos de control, fueron realizados. Cualquier desviación es registrada e investigada en su totalidad.
 - e. Los productos terminados que contienen principios activos, deben cumplir los requisitos de composición cualitativa y cuantitativa de la autorización para su venta, siendo de la pureza requerida, envasado en el recipiente adecuado y debidamente etiquetado.
 - f. Se registrará la conformidad existente con las especificaciones de los métodos de inspección, prueba de materiales, productos intermedios, graneles y producto terminado, por la persona responsable de Control de calidad. La calificación del producto incluirá una revisión y evaluación de la documentación más importante de fabricación además de una evaluación técnica y científica de las desviaciones de los procedimientos especificados.
 - g. No se liberará ningún lote de producto para venta o suministro antes de la certificación por parte de la persona calificada, de que éste concuerda con los requerimientos de la autorización de mercado.
 - h. Se retendrán muestras suficientes de los materiales de partida y producto terminado, para permitir futuras pruebas del producto si fuere necesario. El producto debe ser retenido en su empaque final.¹²
 - i. Se deben llevar a cabo estudios de estabilidad conforme a la NOM-073 SSA1-2005 “Estabilidad de fármacos y medicamentos”.

¹² “Buenas prácticas de manufactura vigentes y su relación con la garantía de calidad”, Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, No. 20, Ponce de León Luisa Fernanda.

IV. Validación

El proceso de validación es un requisito fundamental de las Buenas Prácticas de Fabricación de los productos farmacéuticos. La *Guideline on General Principles of Process Validation* analiza la validación de los procesos que son considerados por la FDA como parte de un programa de validación. Si bien los conceptos son amplios, tienen una aplicación general que las empresas farmacéuticas pueden emplear con éxito como una guía de validación de procesos. Aunque las necesidades de la validación de procesos varía en función de la naturaleza del producto (por ejemplo, estériles y no estériles) y de la complejidad del proceso.¹³

La validación se define como la obtención y evaluación de datos, desde la fase del diseño del proceso hasta la producción, estableciendo evidencias científicas de que el proceso es capaz de proporcionar constantemente productos de calidad.¹⁴ La validación involucra una serie de actividades que tienen lugar a lo largo del ciclo de vida del producto o proceso, el proceso de validación consta de 3 etapas:

- *Diseño*. Está basado en los conocimientos adquiridos a través del desarrollo y escalamiento de procesos.
- *Calificación*. Durante esta etapa el diseño será confirmado al ser capaz de satisfacer y ser reproducible en el proceso.
- *Verificación continua*. Se tendrá la garantía de que el proceso sigue bajo control.

Antes de que cualquier producto sea distribuido para su consumo, el fabricante deberá contar con un alto grado de aseguramiento en la ejecución de los procesos, de tal forma en que los medicamentos o productos se ajusten a los atributos relativos de identidad, potencia, calidad y pureza. El éxito de la validación depende de la información y el conocimiento del proceso. Este conocimiento y comprensión es la base para el establecimiento de los controles apropiados durante el proceso de fabricación:

¹³ FDA (1987), *Guideline on General Principles of Process Validation*.

¹⁴ FDA (2008), *Guideline for Industry, Process Validation: General Principles and Practices*.

- Conocer las fuentes de variación.
- Detectar la presencia y grado de variación.
- Conocer el impacto de las variables durante el proceso y las características del producto.
- Control de las variables acorde al riesgo que representa para el proceso y para el producto.

IV. I Diseño

Es la actividad donde se define el proceso de fabricación que refleja el patrón que se deberá seguir en la producción y control de los riesgos. El objetivo de esta etapa es esbozar un proceso adecuado para la fabricación ofreciendo un proceso consistente que cumpla con las características críticas de calidad.

Generalmente, si bien el diseño en etapas tempranas necesita ser realizado bajo condiciones de GMP, deben ser conducidos de acuerdo a los principios del método científico, incluyendo las buenas prácticas de documentación. Esta recomendación satisface con las guías ICH (International Conference on Harmonization) para la industria emitidas por la FDA, Q10 Pharmaceutical Quality System (Sistema de Calidad Farmacéutica). Las decisiones y justificación de los controles se deben documentar suficientemente e internamente revisarlos para verificar y preservar su valor para un uso posterior en el ciclo de vida del proceso y del producto. Sin embargo hay excepciones como en el caso de productos estériles, en donde se tiene un impacto directo en la seguridad del medicamento, se deben realizar bajo condiciones de GMP, incluso cuando estén realizados en pequeña escala.

Las actividades del producto/desarrollo proporciona la llave de entrada a la etapa de diseño, tal como la forma de dosificación, características de calidad y el procedimiento general de fabricación. La funcionalidad y las limitaciones del equipo se deben considerar, así como la variabilidad de los mismos componentes, los operadores, condiciones ambientales y los sistemas de medición. Los modelos a escala piloto se pueden emplear para estimar la variabilidad del sistema.

El Diseño de experimentos puede ayudar a desarrollar conocimiento de las interacciones multifactoriales, entre las variables y las salidas resultantes. Las herramientas del Análisis de riesgo se pueden utilizar para reducir el mínimo el número de experimentos mientras que potencializan el conocimiento adquirido. Los estudios del diseño de experimentos deben ayudar a establecer los parámetros de calidad del componente entrante, parámetros del equipo y características de calidad del material en proceso.

Es esencial que las actividades y estudios den por resultado la comprensión del proceso o sistema. La documentación debe reflejar las decisiones tomadas sobre el sistema o proceso, registrando las variables estudiadas para la operación de la unidad y el análisis de estas variables identificadas.

Los controles para garantizar la fabricación del producto pueden consistir en el análisis del material, equipo o sistemas de los puntos significativos del proceso para asegurar el objetivo de la operación y la calidad de salida. Se deberá tener especial atención al proceso con límites de operación y la supervisión durante el mismo (in process) donde las propiedades del producto no son fácilmente cuantificables debido a las limitaciones de muestreo o detección, cuando los productos intermedios o de degradación no puedan ser caracterizados e identificados adecuadamente. Estos controles se deben incluir en la documentación de producto y control de calidad.

IV. II Calificación

Durante la fase de calificación en la validación de los procesos, el diseño del sistema o proceso será confirmado siendo reproducible. Esta etapa consta de cuatro elementos:

1. Calificación de diseño.
2. Calificación de instalación.
3. Calificación de operación.
4. Calificación de desempeño.

Durante esta etapa se cumplirá con los lineamientos GMP's, siendo necesaria su correcta finalización para la liberación del producto.

Las actividades orientadas a demostrar que el sistema es adecuado para las actividades o procesos se lleva a cabo durante la calificación, las cuales serán realizadas durante un proceso normal de trabajo. La calificación del equipo incluye generalmente las siguientes actividades:

- Selección de materiales de construcción del sistema o equipo, principios de funcionamiento y características de funcionamiento apropiadas en el uso específico.
- Verificar que los sistemas y los equipos estén contruidos e instalados de acuerdo a las especificaciones del diseño, construido según lo diseñado, la capacidad, funciones apropiadas, conexiones correctas y calibración.
- Verificar que los sistemas y los equipos funcionen de acuerdo a los requisitos de proceso en todos los rasgos de operación. Esto debe incluir probar las funciones de los sistemas o equipos durante la producción concurrente. Se deberá incluir el paro y arranque del proceso durante la producción concurrente.

La calificación del equipo se puede cubrir mediante un Plan Individual o Plan Maestro. Éste debe considerar los requisitos de uso y puede incorporar el análisis de riesgo para dar prioridad a ciertas actividades como el identificar niveles de acceso y la documentación de las actividades de validación. El Plan Maestro de Validación deberá identificar:

1. Los estudios o las pruebas a realizar.
2. Los criterios apropiados para evaluar los resultados.
3. El calendario de actividades de calificación.
4. Las responsabilidades.
5. Los procedimientos para documentar y aprobar la calificación.

También se deberán incluir los requisitos de la empresa para la evaluación de cambios. Las actividades de calificación se deben documentar y resumir en un informe con los criterios y conclusiones del plan.

La calificación de desempeño es el siguiente paso del proceso de calificación; combina la instalación, el equipamiento y el personal capacitado, los controles y los componentes del sistema. Una calificación de desempeño exitosa confirmará el diseño durante un proceso de trabajo funcional acorde a lo esperado.

El éxito de esta etapa es fundamental durante el ciclo de vida tanto del producto farmacéutico como de los sistemas relacionados con el mismo y deberá completarse antes de que el fabricante comience la distribución del producto. Es importante mencionar que en ocasiones, cuando un equipo ve afectada su operación debido a fallas constantes o alguna modificación mayor en él, se deberá procederse con una nueva calificación. Para ello se debe consultar información previa como protocolos y reportes generados para dicho equipo, esta etapa puede ser realizada durante la fabricación del producto.

La calificación de desempeño debe basarse en conocimientos científicos sólidos y la comprensión del proceso que se lleva a cabo. La acumulación de todos los datos pertinentes deberá ser empleada para establecer las condiciones de fabricación de la Calificación de Desempeño.

IV. III Verificación continúa

El objetivo de la tercera etapa de la validación es asegurar que el proceso sigue estando bajo control (un estado validado) durante el ciclo de vida del fármaco o sistema. Un sistema o sistemas para detectar salidas imprevistas del proceso diseñado son esenciales en esta etapa. El cumplimiento de los requisitos de las GMP, específicamente la recolección y análisis de la información y datos sobre el funcionamiento del proceso, permitirá la detección de desviaciones durante el proceso. La evaluación deberá determinar las medidas a tomar para evitar que el proceso se encuentre fuera de control.

Se deberá contar con un programa para la recolección y el análisis del producto y los datos del proceso relacionados con la calidad del producto.¹⁵ Estos datos deberán incluir tendencias del proceso y calidad de los materiales o componentes entrantes (materias prima), material en proceso y producto terminado. Los datos deberán ser revisados y comprendidos mediante análisis estadísticos por el personal calificado. La información recabada deberá verificar que los puntos críticos de calidad están siendo controlados a través del proceso. Los procedimientos deben guardar una relación estrecha con los datos individuales, así como la detección de desviaciones durante el proceso.

Se deberán recopilar los datos de producción para evaluar la estabilidad y capacidad del proceso. La unidad de calidad deberá revisar esta información. Si están realizados correctamente, esta información se puede emplear para identificar la variabilidad del proceso y/o producto; esta información podrá alertar al fabricante de cómo el proceso puede ser mejorado. Un buen diseño y desarrollo del proceso deberá anticipar variabilidad significativa y establecer su detección, el control y/o estrategias apropiadas para hacer frente a ellas, así como límites de las alarmas. Sin embargo en un proceso es probable encontrar fuentes de variación que no fueron detectadas previamente a la exposición del proceso a las condiciones de trabajo habituales. Es por ello que el uso de herramientas estadísticas y otras técnicas cualitativas, se deben emplear para detectar la variación, caracterizarla y determinar su causa.

IV. IV Tipos de validación

En términos generales, los procesos de validación que incluyen la calificación del diseño, calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño pueden ser clasificadas en:

- *Validación retrospectiva.* Con base en la revisión y análisis estadístico de la producción, pruebas y datos históricos acumulados.

¹⁵ FDA (2007), 21CFR211.180, in 21 CFR parts 210 and 211: Amendment to the Current Good Manufacturing Practice Regulations for Finished Pharmaceuticals.

- *Validación prospectiva*. También llamada Validación anticipada, se lleva a cabo previamente a la distribución de un nuevo producto, o la revisión del proceso de fabricación. Si los resultados son aprobados, se permite el lanzamiento del producto.
- *Validación concurrente*. Es una combinación entre la validación retrospectiva y la prospectiva. Empleada cuando se ha variado una etapa del proceso, por cambios de proveedores, cambio de excipientes en la formulación, cambios en la línea del proceso y/o acondicionamiento. En el caso de los sistemas críticos, es importante establecer periódicamente un programa de revalidación para mantener la validez del sistema.

V. La función de producción dentro de la corporación

Las organizaciones de todo tipo sólo son viables si proporcionan satisfacción al consumidor, y este criterio tan sencillo es la única condición general para justificar la existencia de una organización. No obstante, hay dos puntos que ciertamente necesitan aclararse:

1. La satisfacción podría expresarse en términos de un producto físico, un servicio o un sistema.
2. El consumidor puede estar dentro o fuera de la organización: puede ser un cliente potencial o un usuario que forme parte del sistema.

Por tanto, en líneas generales puede considerarse que todas las organizaciones están formadas por dos subsistemas; Marketing e Investigación y desarrollo: donde se determinara la necesidad y transfiere aquello que satisfaga las necesidades del consumidor, y Departamento de Producción: donde se produce lo que se va a transferir. Dentro de las organizaciones comerciales estos dos subsistemas comúnmente se conocen como funciones de mercadotecnia y de producción, y ambas se encuentran en todas las organizaciones. Además, de esta relación entre las dos funciones depende el éxito, esto es, la supervivencia, de la organización. Entre más ligadas estén mayor será la probabilidad de éxito.

V.I Administración de la Producción

De todas las funciones administrativas, la de administración de la producción es la más fácil, ya que incorpora gran cantidad de tareas diversas pero interdependientes. Para estudiar la función administración de la producción se abordarán cinco rubros separados.

1. El producto

El producto es el resultado más palpable de la interrelación entre mercadotecnia y producción; no basta con que el consumidor necesite el producto: la organización debe tener capacidad para producirlo. Por tanto, todas las funciones de la compañía deben concordar en asuntos tales como:

- Rendimiento.
- Calidad.
- Costos de producción y de venta.
- Estética.
- Fechas de entrega.

Para ponerse de acuerdo sobre los puntos anteriores se debe tener conocimiento de los factores externos, como las necesidades del mercado, la situación cultural prevaleciente, las limitaciones externas y los requerimientos ambientales. Simultáneamente se deben examinar diversos aspectos internos, por ejemplo, la compatibilidad de un nuevo producto con los sistemas de producción y las instalaciones existentes, así como con las tradiciones, y si dicho producto aumentará excesivamente la variedad de actividades en la organización.

2. La planta

Para fabricar un producto se requiere de una planta, tanto en términos de instalación como de equipo. Esta planta, que representa la mayor parte de los activos fijos de la organización, debe satisfacer las necesidades del producto, del mercado, del

operador y de la organización y debe continuar haciéndolo durante todo el tiempo en que se tengan previstas las necesidades del consumidor.

Por consiguiente la administración de producción se ocupará de cuestiones tales como:

- Demandas futuras previsibles.
- Diseño y distribución de instalaciones.
- Rendimiento y confiabilidad del tiempo.
- Seguridad de instalaciones y de la operación.
- Responsabilidad social.

Estos puntos deben tomarse en cuenta junto con las limitaciones financieras, fiscales, políticas y culturales impuestas por el medio en el que se desenvolverá la producción.

3. Los procesos

La decisión de fabricar un producto se toma conjuntando las necesidades técnicas y organizativas del producto, de la organización y del personal. Al mismo tiempo es sensato tratar de coordinar las habilidades, conocimientos y capacidades intelectuales de quienes van a aplicar los procesos. Al decidir sobre un proceso es necesario examinar factores tales como:

- Capacidad disponible.
- Habilidades disponibles.
- Tipo de producción.
- Distribución de la planta y equipo.
- Seguridad.
- Necesidades de mantenimiento.
- Costos previstos.

4. Los programas

Las tablas que fijan las fechas de entrega de los productos terminados son la otra expresión visible de la interacción entre producción y mercadotecnia, ya que no se concretan a establecer los plazos de entrega sino que también determinan con eficacia el flujo de efectivo, ese control primario de la variabilidad organizacional. Las fechas de entrega generan fechas de:

- Compras.
- Fabricación.
- Mantenimiento.
- Pagos.
- Almacenaje.
- Transporte.

Aunque los problemas de “calendarización” son fáciles de expresar, su solución puede ser tremendamente compleja, pues no nada mas abarca la solución de problemas combinados, una clase de problemas notablemente difíciles, sino también la satisfacción de múltiples objetivos.

5. El personal

La producción, de principio a fin, depende del personal, al igual que los productos del hombre, el hombre mismo es variable: en intelecto, en capacidad y en expectativas. La labor del sociólogo es mejorar continuamente nuestra comprensión del hombre y de sus organizaciones, y demostrar concluyentemente el hecho de que las panaceas “fáciles” (mejor comunicación, grupos pequeños, participación de los trabajadores, democracia industrial, enriquecimiento del trabajo) pocas veces son sencillas, puesto que usualmente exigen reformar el propósito de la organización.

Cada tipo de producción posee características distintivas y requiere condiciones diferentes para que sea eficaz su implantación y operación. Deben considerarse

cuidadosamente las circunstancias particularmente en todo momento antes de tomar una decisión respecto al método de producción a seguir.¹⁶

V.II Productividad y administración de operaciones

Sin duda la productividad es una de las principales preocupaciones de los administradores de siglo XXI. Esta preocupación se extiende a muchas otras partes del mundo. Incluso Japón, admirado por sus mejoras de la productividad, se preocupa por seguir siendo competitivo en el mercado mundial.

La productividad implica una medición, que es un paso esencial del proceso de control. Aunque todos están de acuerdo con la necesidad de mejorar la productividad, hay pocos consensos acerca de las causas fundamentales del problema y lo que se debe hacer. Se apunta a varios factores, señalando más frecuentemente a la administración como la causa del problema así como la solución.

Definiremos *productividad* como la *proporción entre insumos y productos en cierto periodo, con la consideración de la calidad o bien la obtención de los máximos resultados con el mínimo de recursos, en términos de eficiencia y eficacia*. Esta definición se aplica a la productividad de las organizaciones, el personal de apoyo o los trabajadores.

Una de las principales áreas de cualquier empresa, es la administración de la producción y las operaciones, esto con el principal interés del mejoramiento de la productividad y una fabricación de productos más eficiente, al tiempo de reconocer la importancia del factor humano.

Antes, el término de Administración de la producción se refería a las actividades necesarias para la fabricación de productos. Pero en los últimos años el concepto se ha extendido y ya incluye actividades como compras, almacenamiento transporte y otras operaciones, de la obtención de las materias primas, luego de varias transformaciones,

¹⁶ Lockyer Keith, "La Producción Industrial", Edit. Alfaomega, México, 1993.

un producto que se pone a la venta. El término Administración de operaciones se refiere a las actividades necesarias para producir y entregar un servicio o un producto.

Desde luego, toda empresa lleva a cabo otras actividades esenciales. Además de la producción, estas funciones empresariales son investigación y desarrollo, ingeniería, mercadotecnia, ventas, contabilidad y finanzas.

La administración de operaciones tiene que contemplarse como un sistema, donde se muestra un panorama general de la función de operaciones. En esta administración, los insumos abarcan las necesidades de los clientes, información, tecnología, administración y mano de obra, activos fijos y activos variables pertinentes para los procesos de transformación. Gerencias y trabajadores se valen de la información tanto como de los factores de producción para llegar a resultados. Algunos elementos físicos como tierras, plantas, instalaciones, máquinas y almacenes, son relativamente permanentes. Otros como materiales y suministros, se consumen en el proceso de la producción. El proceso de transformación comprende la planeación, operación y control del sistema.¹⁷

¹⁷ “Elementos de administración Un enfoque internacional”, Koontz Harold, 7ª edición, México, 2007, McGraw Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.

CAPITULO III

Operación Actual

Una vez revisado el panorama general de la industria farmacéutica y los requisitos que ello implica, procederemos a conocer la operación de una línea de llenado de suspensiones, considerando conceptos referentes a acondicionamiento y fabricación, además del flujo de actividades previas a la operación de la línea de llenado.

I. Acondicionamiento

Son múltiples los requerimientos para la protección de los fármacos y preparados farmacéuticos, mientras se encuentran almacenados o envasados para su aplicación, es por ello necesario establecer características de calidad que nos permitan asegurar la correcta aplicación terapéutica durante la vida útil, así como la estabilidad del fármaco o del preparado farmacéutico.

Todos los medicamentos una vez fabricados, deben ser sometidos a una serie de operaciones, conocidas genéricamente como operaciones de acondicionamiento, esto con el fin de llegar al usuario en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia. Definiremos acondicionamiento como las operaciones por las que un producto agranel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado. La NOM-059-SSA1-2006 establece dos tipos de acondicionamiento o envasado, los cuales son:

- a) *Envasado primario*: elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el fármaco o el medicamento.
- b) *Envasado secundario*. elementos o componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y no están en contacto directo con él.

El acondicionamiento de los medicamentos se hace totalmente imprescindible, facilitando su identificación, manipulación, transporte, distribución, almacenamiento, dispensación y utilización de los mismos. Todo esto hace que, en general, la decisión

que adopte una compañía sobre la calidad de un envase no sea tomada con un criterio de abaratamiento, sino adoptando cualquier medida que garantice la seguridad de conservación del producto.

Aunque todas las funciones del acondicionamiento son importantes, puede decirse que la protección es el factor crítico, puesto que incide sobre la estabilidad del propio medicamento. Veamos a continuación los tipos de riesgos que pueden sufrir estos productos y que pueden ser evitados con un acondicionamiento idóneo.

Entre los riesgos de tipo físico o mecánico se pueden citar:

- Golpes
- Caídas
- Presiones

Otro tipo de protección que ofrece el acondicionamiento es frente a riesgos ambientales:

- *Humedad*: ya sea como vapor o como líquido, puede producir daños físicos (ablandamiento, endurecimiento, etc.) o de tipo químico (efervescencia, hidrólisis). De cualquier modo, aunque el envase esté compuesto de materiales impermeables es necesario asegurar la hermeticidad del cierre ya que si no se satisface esta cualidad podría penetrar la humedad en el interior del envase.
- *Temperatura*: los valores extremos de temperatura pueden ocasionar el deterioro de los productos y de ciertos envases. Las altas temperaturas aceleran las reacciones de degradación, evaporación de disolventes, etc., mientras que las bajas pueden facilitar el deterioro de algunos materiales plásticos.
- *Luz*: este factor es una gran amenaza para aquellos compuestos que sufren fotodegradación. Además algunos materiales pueden experimentar cambio de coloración: amarillamiento de papel, pérdida de brillo o intensidad de color, etc. Para evitar esto, se utilizan materiales opacos o resistentes a radiaciones, tanto en el acondicionamiento primario como secundario.

- *Gases atmosféricos*: entre todos ellos, el oxígeno es el que mas problemas puede plantear, puesto que favorece la oxidación de ciertas sustancias. También el dióxido de carbono puede dar lugar a cambios en el pH de las soluciones, generando la precipitación de algún compuesto, así como inducir la formación de carbonatos insolubles. Si en la formulación del medicamento se utilizan productos volátiles, también se deben extremar las precauciones para que no se pierdan a través de un cierre ineficaz o de las paredes del recipiente. [10]

Otra de las funciones del acondicionamiento consiste en presentar toda aquella documentación necesaria para conocer el medicamento tanto desde el punto de vista industrial como desde la vertiente sanitaria, proporcionando información sobre sus aspectos farmacológicos y toxicológicos con el fin de conseguir una administración más segura. Toda esta información debe estar plasmada en el etiquetado del producto (acondicionamiento primario) o en su defecto impresa en el envase secundario.

La Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de Medicamentos, define etiqueta a cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica que se haya escrito, impreso, estarcido, marcado, marcado en relieve o en hueco, grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible de contener el medicamento incluyendo el envase mismo.¹ La información que debe contener el etiquetado de un medicamento es:

- Denominación distintiva
- Denominación genérica
- Forma farmacéutica
- Concentración del fármaco
- Fórmula
- Dosis
- Vía de administración
- Datos de conservación y almacenaje
- Leyendas de advertencia y precautorias

¹ Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 "Etiquetado de Medicamentos".

- Clave de registro sanitario
- Número de lote
- Fecha de caducidad
- Datos del fabricante
- Contenido
- Precio máximo al público

I.II Envases

Un envase es un producto que puede estar fabricado en una gran cantidad de materiales y que sirve para contener, proteger, manipular, distribuir y presentar mercancías en cualquier fase de su proceso productivo, de distribución o venta. En este sentido, las características de un buen envase son:

- Posibilidad de contener el producto.
- Que permita su identificación.
- Capacidad de proteger el producto.
- Adecuado a las necesidades del consumidor en términos de tamaño, ergonomía y calidad.
- Adecuado a las unidades de carga y distribución del producto.
- Acorde a las líneas de fabricación y envasado del producto, en particular a las líneas de envasado automático.
- Que cumpla con las legislaciones vigentes.
- Resistente a las manipulaciones, transporte y distribución comercial.

Con base a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª Edición, los envases pueden ser:

- *Envase de dosis única*: es aquel que contiene una cantidad de preparado farmacéutico, destinada a ser utilizada en una sola administración.
- *Envase de dosis múltiple*: es aquel que contiene una cantidad de preparado farmacéutico suficiente para una o más dosis, que permite extraer proporciones

necesarias del contenido si hay cambio de potencia, calidad y pureza de la porción remanente.

- *Envase bien cerrado*: protege el contenido de la contaminación con sólidos y líquidos, de la pérdida del contenido, bajo condiciones normales de manipulación, almacenamiento y transporte y que cumple con los requisitos de las pruebas de transmisión de vapor de agua.
- *Envase hermético*: protege el contenido de la contaminación con sólidos, líquidos y vapores extraños así como de la pérdida de material; impide la eflorescencia, deliquesencia o evaporación bajo condiciones normales de manipulación, almacenamiento y transporte además de cumplir con los requisitos de las pruebas de transmisión de vapor de agua.
- *Envase con cierre de seguridad*: es el envase cerrado con un aditamento indicador o barrera, que muestra clara y irreversiblemente si ha sido abierto.
- *Envase seguro para niños*: es un envase especial, aplicable a medicamentos que se administran por vía oral y que tiene como función proteger a los niños de lesiones o enfermedades resultantes de la manipulación, uso o consumo indebido de medicamentos.
- *Envase que evita el paso de la luz*: es aquel que protege su contenido de los efectos de la luz, por virtud de las propiedades específicas del material de que está compuesto, incluyendo cualquier recubrimiento que le haya sido aplicado.

En México, el proyecto de la Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998 Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos, establece en su punto 15 Envasado y Etiquetado del Fármaco, lo siguiente:

15.2. Los recipientes, tapas y otras partes del envase que estén en contacto con el fármaco no deben ser reactivos, aditivos, absorbentes o adsorbentes o que alteren en alguna manera la calidad del producto; así mismo, deben proveer protección para evitar su deterioro y contaminación.

Los envases deben estar diseñados de tal manera, que el contenido pueda extraerse apropiadamente según el uso del producto. Debe proteger al contenido de

cualquier pérdida o cambio y no debe ejercer ningún cambio físico y/o químico que pueda alterar la calidad del mismo, sobrepasando los límites descritos particularmente, no ser tóxico y proporcionar la información para identificar al producto.

Los envases son materiales indispensables en el acondicionamiento de un medicamento. Por esta circunstancia en su fabricación deben observarse los lineamientos de GMP's. Como parte de los requisitos exigidos a los envases y en especial a los envases primarios, es importante señalar que antes del llenado, el envase debe estar limpio.

II. Fabricación

La fabricación es el proceso de coordinación de personal, herramientas y máquinas para convertir materias primas en productos útiles.

En los inicios de la fabricación, los productos se elaboraban, principalmente, sobre bases individuales y su calidad dependía en grado sumo de la habilidad del operario. Este tipo de fabricación tenía serias limitaciones en términos de volumen de producción, diversidad de productos, costo de producto y calidad. Con el desarrollo de las máquinas y métodos modernos para la fabricación, una parte de la habilidad del operario se ha incluido en la construcción de las máquinas para producción. Esto hace posible el empleo de un número creciente de personas con habilidad relativa, a la vez que se aumenta el volumen de producción, se reduce el costo de producción, se mejora la diversidad de productos y se ofrece calidad confiable.

El desarrollo de la fabricación moderna también está relacionada con los materiales. La diversificación de los productos y los altos volúmenes de producción exigen, de modo invariable, la diversidad en los materiales utilizados. Por otra parte, el perfeccionamiento de materiales nuevos y mejorados, exige procesos de manufactura más complejos.

La fabricación moderna es una actividad industrial que requiere de diferentes tipos de recursos humanos, materiales, máquinas y capital. Ahora bien, para una producción eficiente, económica y competitiva, todos los recursos se deben organizar, coordinar y controlar con cuidado. Esto debe dar por resultado una organización integrada, capaz de lograr una producción competitiva, en términos de calidad y rentabilidad. Por ello, es importante entender que las actividades de fabricación, aunque sean de naturaleza especializada, son parte integral de un sistema mayor llamado organización o compañía.

El propósito de la fabricación, es elaborar productos a partir de materias primas. La conversión de materiales en productos para los consumidores, incluye cuatro etapas básicas:

- Investigación y desarrollo de producto.
- Planeación y herramientas para producción.
- Producción.
- Comercialización.

Con el paso de los años han surgido principios de reproducibilidad que han resultado útiles para el diseño y desarrollo de productos, desde la etapa conceptual hasta el producto terminado. Cuando estos principios se aplican en forma adecuada, pueden aportar ventajas bien definidas, tanto en el diseño del producto como en el diseño del proceso. La integración adecuada de estos dos aspectos de la fabricación (diseño del producto y del proceso) suele dar por resultado productos de calidad a un precio razonable.

La estandarización o normalización es la base de la fabricación moderna. Por lo tanto, el diseño del producto debe tratar de proyectar productos en los cuales se puedan utilizar materiales estándar, partes estándar, procesos y métodos estándar y equipo estándar. El diseño debe minimizar las operaciones de producción y de manejo de materiales.

El propósito del análisis de la producción es identificar los métodos más apropiados para la fabricación de un producto a un costo económico y dentro de las especificaciones requeridas. La planeación de la producción o análisis de procesos es crítica debido a que influye tanto en el costo como en la calidad del producto.

De acuerdo con la Society of Manufacturing, se deben tener en consideración los siguientes factores para seleccionar un proceso en particular:

- Naturaleza del producto, incluyendo materiales, tolerancias, acabados y operaciones requeridas.
- Historia de la fabricación, que incluye maquinado o ensamblaje de partes o componentes similares.
- Limitaciones de instalaciones, como son la planta y equipos disponibles.
- Posibilidad de cambio en el diseño del producto, para facilitar la fabricación o la reducción de costos.
- Sistemas de manejo de materiales dentro y fuera de la planta.
- Procesos inherentes para producir las formas, superficies, acabados o propiedades mecánicas especificadas.
- Operarios calificados disponibles para intervenir en la producción.

En ocasiones, los siguientes factores adicionales influyen en la selección de un proceso en particular:

- Requisitos propuestos o previstos para la producción, incluso requisitos de volumen, velocidad de producción y corridas de producción.
- Costos totales del producto final.
- Tiempo disponible para preparación de herramientas y equipos.
- Recepción, almacenamiento, manejo y transporte de materiales.

Un estudio cuidadoso de estos factores dará por resultado la selección del proceso más conveniente para la fabricación de un producto en particular. Una vez

seleccionado el proceso, el siguiente paso es elaborar un Registro Maestro, donde se enlistarán de forma secuencial las operaciones para llevar a cabo la misma; éste registro incluye aspectos como descripción, orden numérico de las operaciones, equipo utilizado, matrices, dispositivos, herramientas y calibradores, velocidades, avances y profundidades de cortes, especificaciones de materiales, listas de planos, dibujos y periodos de revisión.

Otro de los factores importantes de la fabricación, son los costos, puesto que influyen en forma directa en todas las decisiones relacionadas con los materiales y procesos seleccionados para la manufactura de un producto determinado. En la industria actual, los accionistas invierten fuertes sumas de dinero en la compra de empresas manufactureras a fin de obtener utilidades. Sin utilidades no habría inversión y sin inversión no existiría ninguna compañía.

El objetivo final de la estimación de costos en la fabricación es llegar a un *precio de venta* del producto que sea competitivo generando paralelamente utilidades razonables sobre las inversiones de la compañía. Para lograr este objetivo, el analista de costos debe considerar factores tales como:

- *Costos primarios*. Consiste en los costos de la mano de obra directa y de los materiales.
- *Costos de fabricación*. Consiste en los costos primarios más los gastos de fabricación como suministros, luz, calefacción, energía.
- *Costos de manufactura*. Consiste en los costos de fabricación más los gastos generales de compras, métodos de producción, ingeniería de producción, costos de oficinas y depreciación.
- *Costos totales*. Consiste en los costos de manufactura más los gastos de venta.
- *Precio de venta del producto*. Consisten en el costo total más la utilidad.

Los costos primarios se suelen llamar también costo *de mano de obra directa y de materiales*. Los otros costos se denominan *costos indirectos* o *gastos fijos*.

En la fabricación, ciertos costos como los de mano de obra y materiales varían en proporción a la cantidad de unidades producidas y se consideran *costos variables* porque varían según el volumen de producción. Los otros costos, como herramientas, preparación, depreciación, costos de oficina y costos de servicios, no varían en relación directa con el volumen y se consideran *costos fijos*. Los costos variables aumentan con el volumen total de producción. Los costos fijos unitarios se reducen porque se distribuyen entre un mayor número de unidades productivas.²

III. Actividades previas a la operación de llenado

Hasta este punto hemos analizado la importancia que cobra el acondicionamiento, la fabricación y planeación de un medicamento dentro de una organización. ¿Pero qué sucede antes de llegar a las líneas de acondicionamiento?

Iniciaremos por el Departamento de Mercadotecnia, éste es el encargado de analizar y determinar los requerimientos del mercado en cuanto a medicamentos se refiere, una vez establecidas las necesidades y en conjunto con Planeación una Orden de Producción (OP) es emitida; cada OP debe contener la siguiente información:

- Nombre del producto
- Forma farmacéutica
- Concentración
- Periodo de caducidad autorizado
- Tamaño de lote
- Número de lote
- Cantidad por unidad de dosificación
- Cantidad por lote de cada insumo, incluyendo clave y nombre

Esta OP es impresa y distribuida tanto al departamento de Producción como al de Almacén coordinando actividades de suministro de materias primas para la fabricación y

² "Procesos básicos de Manufactura", H.C. Kazanas, McGraw Hill, México, 1983, 1ª edición.

posteriormente materiales necesarios para el acondicionamiento del producto. Una vez que estos departamentos han acordado sus actividades se procede con la emisión del Registro Maestro de Producción, este documento contiene:

- Instrucciones completas y precisas para la fabricación del producto.
- Equipo
- Parámetros críticos
- Controles en proceso
- Precauciones a seguir
- Rendimientos teóricos máximos y mínimos en cada etapa intermedia.
- Rendimientos al final del proceso.
- Espacios para el registro y firma de las operaciones críticas.

Hasta este punto el lote ha sido fabricado y se encuentra listo para ser acondicionado. Para ello primeramente debe ser emitida la correspondiente Orden de Acondicionamiento (OA), la cual contiene la siguiente la siguiente información:

- Nombre del producto
- Forma farmacéutica
- Concentración
- Presentación
- Periodo de caducidad autorizado
- Relación completa de los materiales indicando su clave.

Una vez que los materiales registrados en la OA para el acondicionamiento del lote en cuestión han sido surtidos y verificados por el departamento de producción se emite el correspondiente Registro Maestro de Acondicionamiento, el cual contiene:

- Instrucciones completas para el acondicionamiento del producto
- Equipo
- Parámetros críticos

- Controles en proceso
- Precauciones a seguir
- Conciliación de material impreso
- Rendimientos teóricos máximos y mínimos del producto terminado
- Espacios para el registro de las operaciones críticas.

Es importante mencionar que antes de iniciar el proceso de acondicionamiento, los equipos y áreas deben encontrarse perfectamente limpios; los equipos deben estar ajustados, las áreas identificadas (de acuerdo al producto a acondicionar) y las condiciones ambientales (% de humedad relativa, temperatura y presión diferencial) deben encontrarse dentro de parámetros establecidos, éstos pueden observarse en el *Apéndice Normativo A. Áreas de Fabricación Farmacéutica* establecido en la NOM-059-SSA1-2006.

Para el presente caso y de acuerdo al Apéndice Normativo A, el área de fabricación farmacéutica corresponde a la clase *E*:

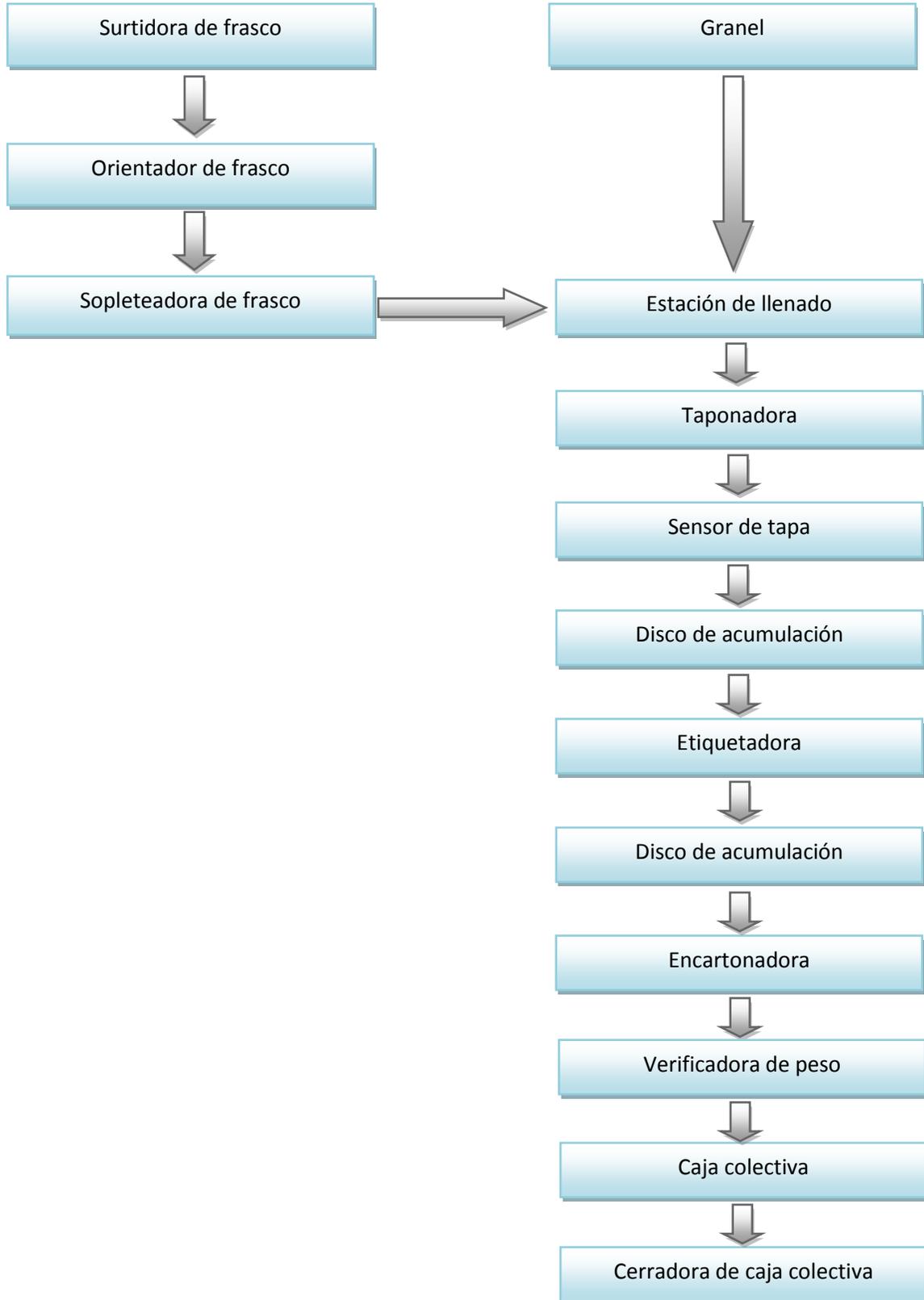
Clase	Ejemplos de procesos	Presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad
E	Preparación de formas farmacéuticas. No estériles. Envasado primario de formas orales. Muestreo, pesado y surtido de componentes no estériles. Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) no estériles.	Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes, con T y HR controladas de acuerdo a las características específicas del proceso y producto, las cuales no deben de exceder de 25 °C y 65% de HR.

Una vez que estos requisitos han sido cubiertos, deben ser registrados por los operadores y verificados por el Supervisor y personal de Control de Calidad.

IV. Mapeo del proceso

A continuación se muestra el Diagrama 1 donde se observan los equipos involucrados en la línea de acondicionamiento de suspensiones. Como se mencionó anteriormente hasta este punto, el producto, polvo para suspensión se encuentra fabricado (granel) y almacenado en contenedores debidamente identificados; para iniciar el proceso de acondicionamiento los operadores encargados de dicha actividad deben contar con la documentación correspondiente OA y Registro Maestro de Acondicionamiento.

Diagrama 1. Línea de acondicionamiento.



V. Estación de llenado

Las estaciones de llenado, son empleadas para materiales a granel de producto terminado producido por la industria farmacéutica que utilizan para su comercialización contenedores como frascos. La facilidad de manipulación y almacenaje ha dado un fuerte empuje a la tendencia de utilizar este tipo de dosificadores.

Gracias a éstas los productos sólidos pueden ser introducidos en diferentes tipos de contenedores de una forma rápida, segura y listos para ser llevados al mercado. Con un diseño modular, pueden ser fácilmente adaptables a las necesidades del cliente.

Las principales aplicaciones en la industria son:

- Sistemas al final del proceso de producción del material al ser envasado, por ejemplo separaciones de áreas y verificadores de peso.
- Sistemas de transporte y dosificación desde el contenedor que contiene el granel hasta la estación de llenado.
- Estación de llenado con sistema de compactado integrado y equipo de transporte.
- Sistema de transporte para la entrada de los contenedores vacíos y salida de los llenos.

Demandas de las estaciones de llenado:

- Llenado de varios productos
- Adaptación de los equipos de transporte y llenado a las propiedades del material.
- Tiempos cortos para el llenado de los diferentes contenedores.
- Sistema de llenado exacto y repetitivo de peso requerido.
- Reducción del talud y compactación del producto en el contenedor.
- Sistema de alta precisión de pesaje apropiado para el llenado con los límites de error especificados por el acta de verificación.

En el proceso de llenado, el contenedor es dosificado con el polvo. Medido y controlado por el sistema, se monitorea el llenado volumétrico o gravimétrico

garantizándose que la precisión especificada para la transacción comercial sea correcta. En muchos casos, hoy en día las estaciones de llenado están completamente automatizadas. La construcción de estos sistemas se encuentra condicionada por:

- Producto a ser llenado.
- Contenedor usado.
- Caudal de llenado.

El modo de alimentación y el tipo de alimentador están ligados a las propiedades del producto a dosificar. En muchas plantas se llenan diferentes tipos de contenedores, y la construcción del sistema de suspensión y fijación debe estar adaptado a esta situación. Las estaciones de llenado están diseñadas para ciertos requisitos de alimentación definidos (número de contenedores /hora).

En el presente estudio trataremos la dosificación de un sólido (polvo), para el cual la estación de llenado involucrada en la línea de acondicionamiento cuenta con un sistema modular en el que se involucran las siguientes fases:

1. *Vacío*. El tubo de descarga se encuentra conectado a un disco dosificador, el cual al ir girando las 8 cavidades en el disco son llenadas con el polvo (producto granel).
2. *Succión*. El polvo contenido en cada una de las cavidades es compactado, formando un “cake”.
3. *Expulsión*. Se inyecta aire comprimido a cada cavidad del disco dosificador, provocando que el “cake” sea expulsado y caiga dentro de un cono, el cual a su vez ya se encuentra conectado a la boca de un frasco.
4. *Limpieza*. Se inyecta aire comprimido en las cavidades limpiando el resto de polvo acumulado en las mismas y el ciclo se repite.

Una vez que el polvo ha sido dosificado, el frasco es tapado y etiquetado, continuando con el flujo mostrado en el Diagrama 1.

VI. Registro Maestro de Acondicionamiento

Como ya se mencionó anteriormente el Registro Maestro de Acondicionamiento (RMA) contiene las instrucciones precisas, especificaciones, condiciones, parámetros y controles de procesos que deben ser cubiertos durante dicha operación.

Uno de estos controles, motivo del presente estudio es el Control de Peso. Esta operación consiste en verificar que la cantidad de producto agranel dosificada cumpla con los límites de llenado previamente establecidos, garantizando con ello que cada unidad del lote cuenta con la cantidad necesaria de activo para alcanzar la dosis indicada en el tratamiento terapéutico para la cual fue diseñado el producto.

El RMA establece lo siguiente:

1. Realizar el ajuste de peso de acuerdo al contenido neto del producto.
 - 1.1 Determinar y documentar el peso de cada uno de los dosificadores utilizando 8 frascos cada 30 minutos mientras dure el proceso de llenado.
Nota: los 8 frascos deberán ser tomados de la línea después de haber sido tapados.
 - 1.2 Para determinar el peso de cada frasco coloque un contenedor de acero inoxidable sobre la balanza analítica y tare.
 - 1.3 Tome un frasco, destápelo y vacíe el polvo en el contenedor de acero inoxidable, proceda a registrar el peso en la tabla de pesos individuales.
 - 1.4 Presione de nuevo el botón de tara, destape el segundo frasco, vacíe el polvo y registre el peso en la tabla de pesos individuales, proceder de la misma manera con el resto de los frascos.
 - 1.5 Determine el promedio de los pesos obtenidos anteriormente y grafique el valor en la “Gráfica de Control de Pesos”. Se recomienda llenar entre la media y el límite superior.
NOTA: El polvo utilizado para la prueba de control de peso deberá ser colocado en un contenedor identificado para su posterior destrucción.

Gráfica 4. Gráfica de Control de Peso y Tabla de pesos individuales.

MUESTRAS		LIM.INF.X	M.D.	LIM.SUP.X	FECHA		
X X MAYOR X MENOR	PESOS INDIVIDUALES					MAQUINA OPERADOR Vo. Bo SUPERVISOR INICIO: Vo. Bo SUPERVISOR FINAL:	
	1						HORA
	2						
	3						
	4						
	5						
	6						
	7						
8							
TOTALES							
X							

CAPITULO IV

Propuesta

El RMA agrega una nota al final de la metodología para la prueba de control de peso, indicando que:

El polvo utilizado para la prueba de control de peso deberá ser colocado en un contenedor identificado para su posterior destrucción.

Considerando que el proceso de acondicionamiento de un lote de polvo suspensión se realiza en un periodo de 8 horas y la prueba de control de peso indica tomar 8 frascos cada 30 minutos mientras dure la operación, estaríamos hablando de 16 tomas de muestras, lo que implica que 128 piezas (frascos dosificados) son retiradas de la línea de acondicionamiento para satisfacer la prueba.

Los límites de llenado establecidos para el polvo suspensión son:

PRODUCTO	CONTENIDO NETO MEDIO	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
POLVO SUSPENSIÓN	53.0 g	52.5 g	55.0 g

En base a esta información y suponiendo que los frascos son llenados con el Contenido neto promedio, 53.0 g estaríamos hablando de 6.784 Kg de granel que son enviados a destrucción, lo que genera pérdidas monetarias importantes para la organización.

Considerando la cantidad de merma generada y la pérdida económica se propone la siguiente modificación a la metodología de Control de Peso, visualizando con ello el mayor aprovechamiento del granel:

1. *Realizar el ajuste de peso de acuerdo al contenido neto del producto.*
 - 1.1. *Determinar y documentar el peso de cada uno de los dosificadores utilizando 8 frascos cada 30 minutos mientras dure el proceso de llenado.*

Nota: los 8 frascos deberán ser tomados de la línea después de haber sido tapados.

- 1.2. Tome 501 tapas y determine el peso promedio. Debe tomar 167 tapas de tres contenedores diferentes.*
- 1.3. Tome 8 frascos vacíos e identifique cada uno de ellos con un marcador de agua numerando del 1 al 8.*
- 1.4. Pese el frasco número 1 y sume el peso promedio de las tapas, este valor debe ser registrado como peso tara en la Tabla de Control de Peso/Dosificadores. Proceder de la misma manera con el resto de los frascos.*
- 1.5. Colocar los frascos en el orden correspondiente a los dosificadores de la máquina para ser llenados y tapados.*
- 1.6. Una vez que los frascos han sido llenados y tapados, retírelos de la línea y determine el peso bruto de cada uno de ellos, registre los valores en la Tabla de Control de Pesos/Dosificadores.*
- 1.7. Determine el peso neto restando al peso bruto del peso tara correspondiente a cada uno de los frascos y registre el valor.*
- 1.8. Limpie los frascos a fin de quitar la identificación con ayuda de un trapo limpio e reincorpórelos a la línea de acondicionamiento.*
- 1.9. Determine el peso neto promedio de los 8 frascos y regístrelo en la tabla de Control de Pesos/Dosificadores, posteriormente grafique el valor en la Gráfica de Control de pesos. Se recomienda llenar entre la media y el límite superior.*

CAPITULO V

Implementación

Primeramente se procedió con un análisis estadístico, el cual nos permitiría identificar si existía alguna diferencia significativa entre ambas metodologías (actual vs propuesta) y en base a ello proceder con la modificación.

I. Análisis estadístico

I.I ¿Qué es un análisis de varianza?

Las respuestas que se generan en una situación experimental siempre tienen una cierta cantidad de variabilidad. En un análisis de varianza se divide la variación total de las mediciones de respuesta en partes que podrían atribuir a distintos factores de interés, y cada uno de ellos se asocia con una fuente específica de variación, de manera que durante el análisis es posible encontrar la magnitud con que atribuye cada una de esas fuentes en la variación total.

El análisis de varianza se utiliza para cumplir dos objetivos:

- Estimar y probar hipótesis respecto a las variancias de las poblaciones
- Estimar y probar hipótesis respecto a las medias de las poblaciones

El objetivo del este análisis estadístico es demostrar a través de una prueba estadística inferencial que no existe diferencia significativa para la determinación de pesos entre la metodología actual y la metodología propuesta para polvo suspensión acondicionados en esta línea.

I.II Definición de prueba estadística y criterios de aceptación.

La metodología actual y la metodología propuesta fueron aplicadas en dos lotes independientes con la finalidad de verificar que los sets de tapa y frasco que son utilizados no están relacionados con la metodología propuesta y así sustentar que el

método propuesto puede ser aplicado para cualquiera de los productos llenados y acondicionados en esta línea. Designaremos a la metodología actual como M1 y a la metodología propuesta como M2.

A continuación se presenta el análisis estadístico que demuestra que no existe diferencia significativa entre los resultados obtenidos por M1 y M2 para la determinación de pesos.

Para demostrar lo anterior se aplicó la prueba de *F de Fischer*. Al aplicar la prueba de F se debe de cumplir el siguiente supuesto: *Para aplicar esta prueba deberá demostrarse que los datos siguen una distribución normal y que las varianzas son homogéneas.*

Supuesto	Prueba para evaluar los supuestos	Criterio de aceptación
1.- Los datos siguen una distribución normal	Shapiro-Wilk (20-50 datos)	$p > 0.05$
	Kolmogorov-Smirnov (mas de 30 datos)	$p > 0.05$
	Ji cuadrada de Pearson (mas de 20 datos)	$p > 0.05$
2.- Las varianzas son homogéneas	Ji cuadrada de Bartlett	$p > 0.05$

1. Si los datos cumplen con los criterios de aceptación, entonces se aplica la prueba de F de Fischer:

Prueba para comparar los métodos	Criterio de aceptación
Análisis de varianza de una entrada de Fischer, entre el método 1 y el método 2	$p > 0.05$

n el caso de que las varianzas no sean homogéneas pero la distribución es normal, se aplica la prueba de F asimilada de Cochran, la cual debe cumplir con el siguiente supuesto: *para aplicar esta prueba deberá demostrarse que los datos siguen una distribución normal.*

Prueba para comparar los métodos	Criterio de aceptación
Prueba de F asimilada de Cochran para comparara el método 1 y el método 2	$p > 0.05$

Si los datos no siguen una distribución normal, entonces se aplica una prueba no paramétrica como el Análisis de varianza de una entrada de Kruskal-Wallis.

Prueba para comparar los métodos	Criterio de aceptación
Análisis de varianza de una entrada de Kruskal-Wallis entre el método 1 y el métodos 2	$p > 0.05$

I. III Prueba de Kolmogorov-Smirnov (Distribución normal)

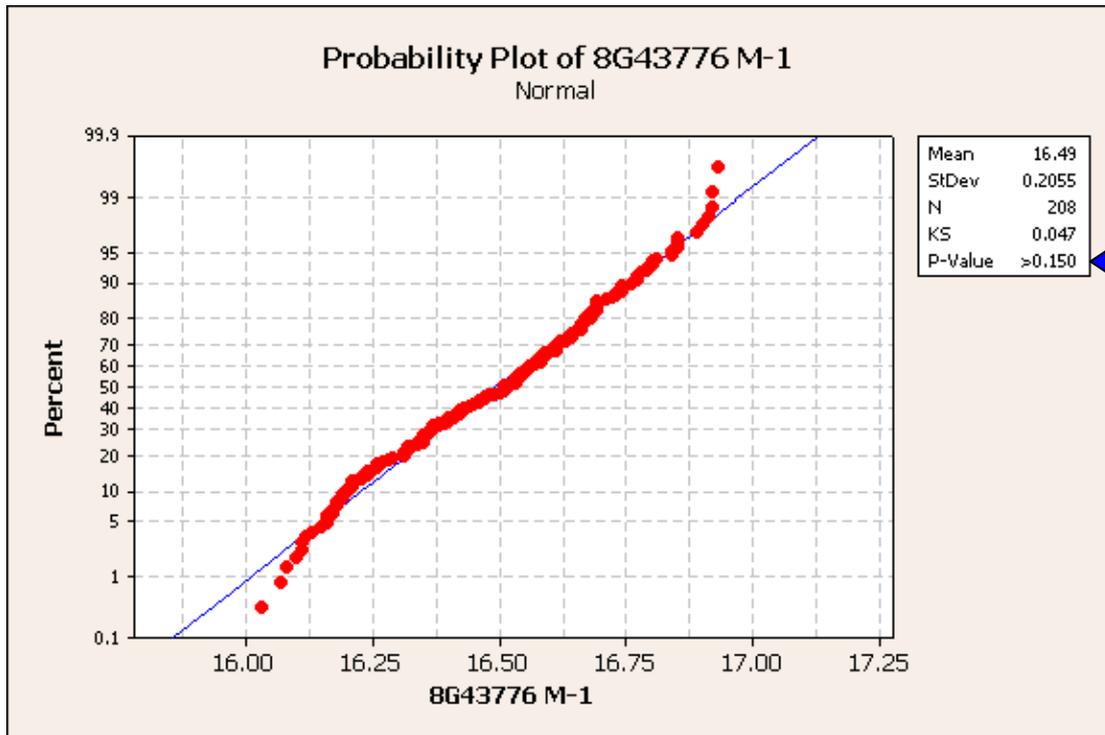
Los resultados obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico por medio de Minitab versión 15, que es un programa computacional diseñado para ejecutar funciones estadísticas básicas y avanzadas, combina el uso de un ambiente similar a Excel con la capacidad de ejecución de análisis estadísticos.

El tamaño de lote fue de 49,147 piezas, de las cuales se emplearon 208 para poder llevar a cabo la prueba de Kolmogorov-Smirnov, demostrando así el supuesto número 1, es decir, los datos sigue una distribución normal.

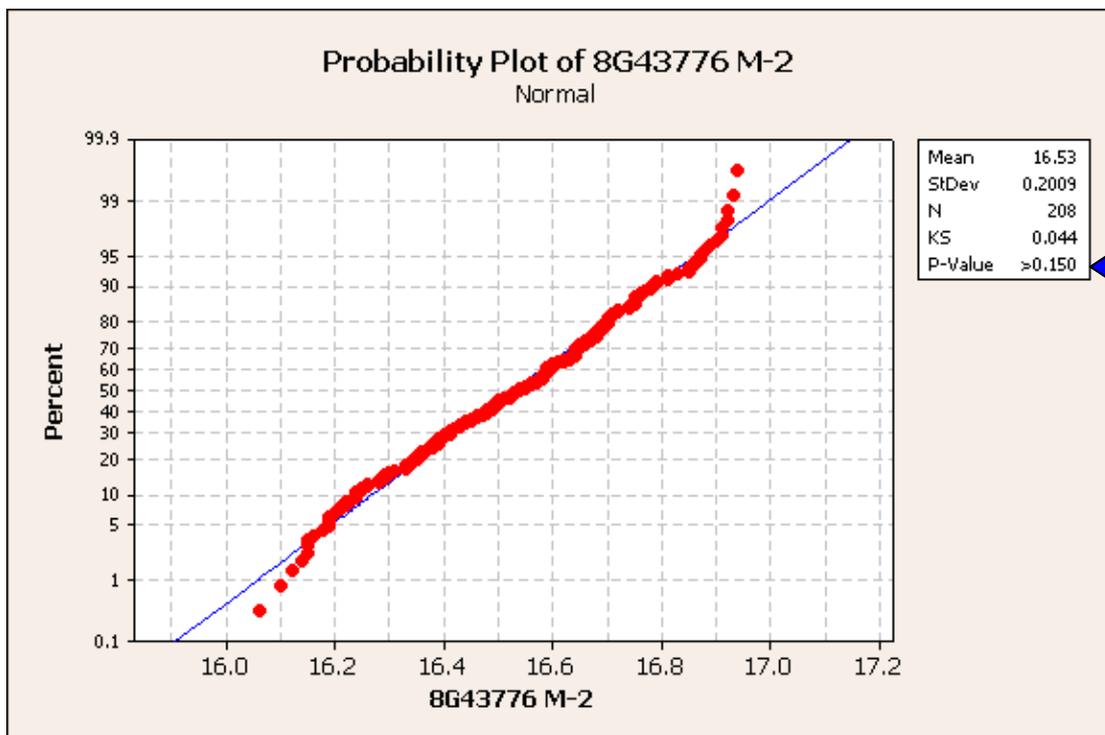
La prueba escogida para evaluar los supuestos es Kolmogorov-Smirnov esta es una prueba no paramétrica, se utiliza para diferenciar entre distribuciones acumuladas. La prueba bimuestral se refiere a la concordancia entre una distribución acumulada observada de valores muestrales y una función de distribución continua determinada; es pues, una prueba de bondad de ajuste. La prueba bimuestral está relacionada con la conformidad entre dos distribuciones acumuladas observadas. En pocas palabras, mediante esta prueba podemos conocer si la tendencia de los datos de las muestras que se están analizando sigue una distribución normal. ¹

¹ R. Millar Irwin/E. Freund John/Jonson Richard, "Probabilidad y estadística para ingenieros" cuarta edición, editorial Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A. ISBN 968-880-235-2.

Gráfica 5. Análisis de distribución normal de M1 para pesos de polvo suspensión.



Gráfica 6. Análisis de distribución normal de M2 para pesos de polvo suspensión.



En las Gráficas 5 y 6 se observa que la mayoría de los datos obtenidos empleando M1 y M2 se concentran alrededor a una línea recta en color azul, la cual representa una distribución normal estándar. Se considera que los datos se distribuyen normalmente al estar próximos a la recta y al observar que el valor de probabilidad es mayor a 0.05 como se muestra en la siguiente tabla:

Prueba de hipótesis		Valor de probabilidad	
Hipótesis nula (H ₀):	Distribución normal	Método 1:	Método 2:
Hipótesis alterna (H _a):	Distribución no normal	P > 0.150	P > 0.150
Región de rechazo:	0.05		
Región de aceptación:	0.95		

El valor de la probabilidad, para los datos obtenidos del método 1 y el método 2 corresponden a la región de aceptación, con un valor de probabilidad mayor a 0.05, siendo en ambos casos: $P > 0.150$.

Con esto se demuestra que la distribución de los datos para los lotes analizados por el M1 y M2 es normal.

I. IV Prueba de Leven (Varianzas homogéneas)

Una vez cumplido el supuesto número 1, se realizó una Prueba de Leven para demostrar que las varianzas son homogéneas y cumplir con ello el supuesto número 2.

A partir de una Prueba de Leven o un Diagrama de caja se puede descubrir rápidamente cualquier asimetría en la forma de la distribución y ver si existen valores atípicos en el conjunto de datos.

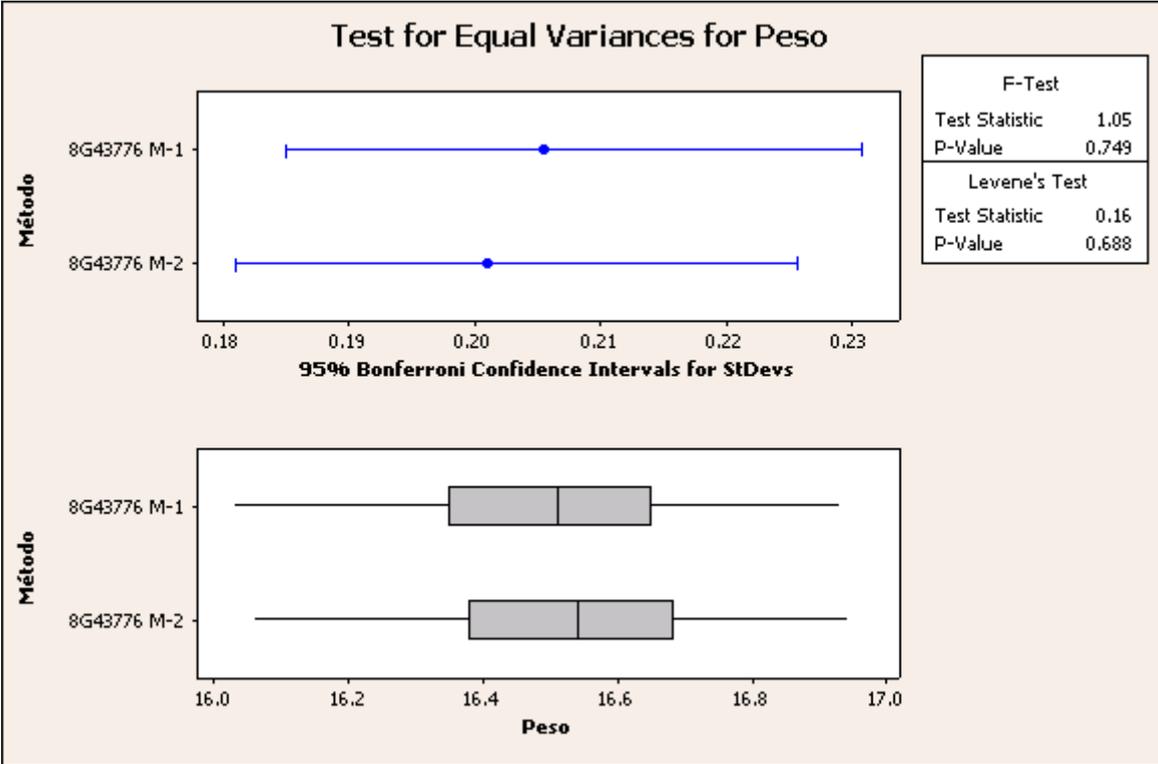
Un valor atípico puede resultar de transponer los dígitos al registrar una medición, de leer incorrectamente la carátula de un instrumento y de otros problemas. Estos valores atípicos pueden causar una marcada distorsión en los valores que comúnmente se usan como medidas numéricas. Por consiguiente, si hay valores atípicos, aislarlos es un paso importante en cualquier análisis preliminar en un conjunto de datos. El diagrama de caja se diseña expresamente para este propósito.

En un diagrama de caja, la mitad central de los datos, que va desde el primer hasta el tercer cuartil, se representa mediante un rectángulo. La mediana se identifica mediante una barra vertical dentro de esta caja. Los diagramas de caja son de especial eficacia para retratar comparaciones entre conjuntos de observaciones. Son fáciles de comprender y tienen un gran impacto visual. [19]

En la Gráfica 7 se presentan los resultados de la prueba de Levene, en donde se puede observar que el intervalo de confianza de la variación presentada para los resultados de M1 y M2 es prácticamente la misma.

En la gráfica de caja y cola se observa que la distribución de los resultados empleando M1 es simétrica. La prueba concluyente para evaluar la igualdad estadística entre la variación es la prueba de Levene; en la prueba se obtuvo un valor de probabilidad de 0.688 y del cual se desprende la conclusión de que la variabilidad entre los resultados de M1 y M2 son estadísticamente iguales con una confianza del 95 %, *demonstrando así que M1 y M2 presentan varianzas homogéneas.*

Gráfica 7. Análisis de varianza entre M1 y M2.



Debido a que los datos obtenidos para los lotes de polvo suspensión, cumplen con los supuestos de distribución normal y varianza homogénea, se procedió a realizar una prueba de F de Fisher.

I.V Análisis de varianza de una sola entrada de Fischer

Se realizó una prueba de varianza de una entrada de Fischer para concluir si los resultados de los datos de pesos de M1 y M2 son estadísticamente iguales, los resultados obtenidos son los siguientes:

Prueba de hipótesis		Valor de probabilidad
Hipótesis nula (H_0):	$\mu_{SAG} = \mu_{Origen}$	0.077
Hipótesis alterna (H_a):	$\mu_{SAG} \neq \mu_{Origen}$	
Región de rechazo:	0.05	
Región de aceptación:	0.95	

El valor de probabilidad se encuentra en la región de aceptación (0.95) por lo tanto se acepta la hipótesis nula y se concluye que *los resultados del M1 (metodología actual) y el M2 (metodología propuesta) son estadísticamente iguales para los pesos obtenidos, es decir, la metodología 2 puede ser aplicada indistintamente a los productos dosificados en esta línea de acondicionamiento.*

II. Muestreo de tapas

El muestreo de tapas forma parte importante dentro del proceso de control de peso, pues el valor promedio de la muestra nos ayudará a determinar el peso tara del frasco, es decir, frasco vacío más peso promedio de tapa. A continuación enunciaremos la técnica utilizada para la determinación del tamaño de muestra.

El muestreo se realizó de acuerdo a los siguientes criterios:

- Nivel de inspección: II
- Tipo de muestreo: Normal.
- Plan de muestreo: Simple.

De acuerdo al tamaño del lote, tenemos:

Tamaño de lote	75,000 piezas
No. de tapas por contenedor	5,000 tapas
No. de contenedores	15 contenedores

De acuerdo a las tablas ANSI (American National Standards Institute): Table I: *Sample size code letters* y Table II-A: *Single sampling plans for normal inspection (Master table)* se determino:

Lot of batch size	General inspection level	Sample size code letters	Sample size
75,000	II	N	500
15	II	B	3

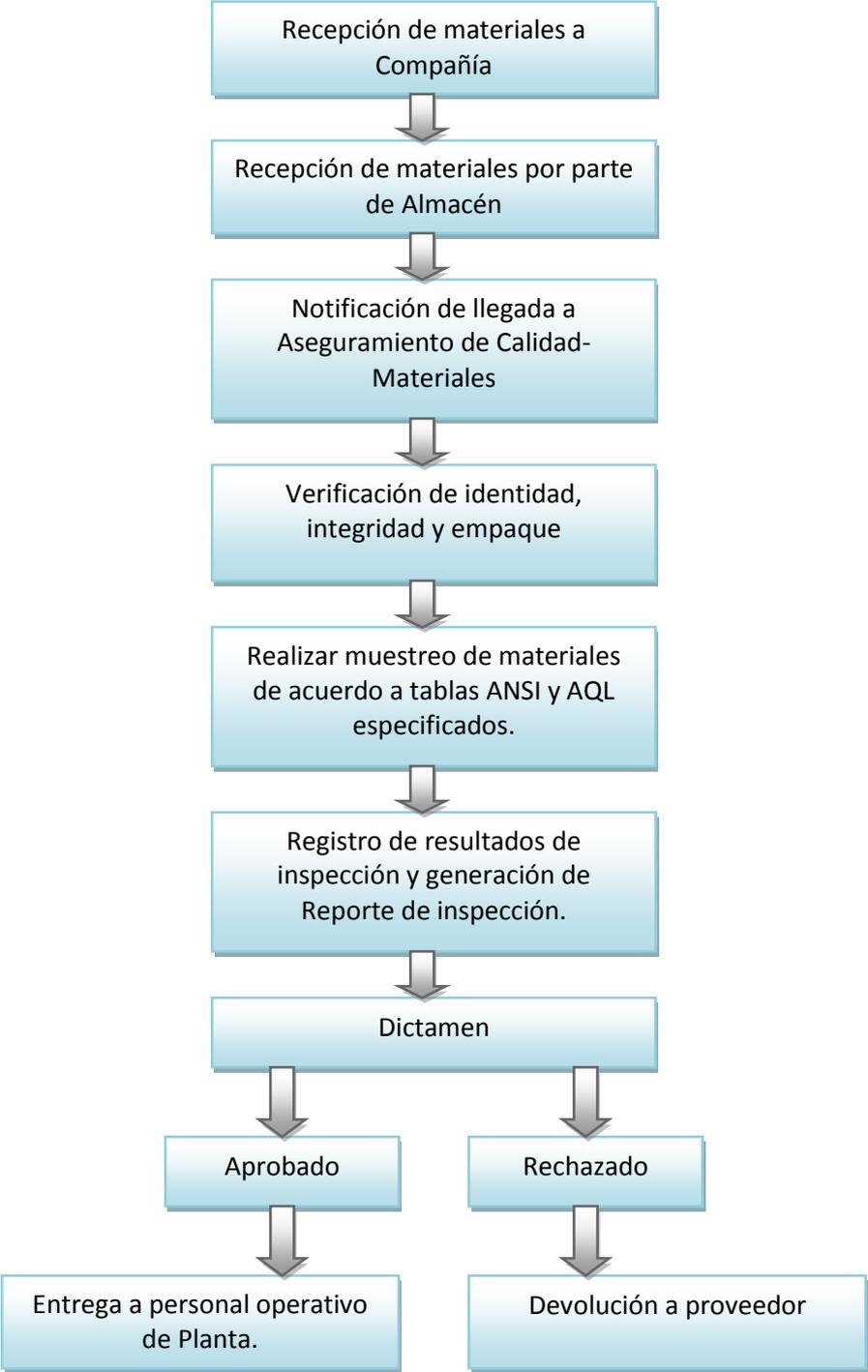
Una vez determinados los muestreos simples sabemos que el tamaño de muestra para la tapa consta de 500 piezas, mientras que el tamaño de muestra para los contenedores contesta de 3 piezas, por lo tanto: $500 \text{ tapas} / 3 \text{ contenedores} = 166.66 \sim 167$ tapas por cada contenedor. Esto nos indica que el operador deberá tomar 167 tapas de 3 contenedores diferentes al inicio del lote, sumando con ello un total de 501 tapas, las cuales deberán ser colocadas en un contenedor para determinar su peso y posteriormente dividir el valor entre 501 obteniendo así el peso promedio de tapa.

Es importante mencionar que para la determinación de peso promedio de tapa no hablaremos de AQL (Acceptable Quality Levels), puesto que el valor de interés solo es un promedio y no establecer parámetro de aceptación o rechazo.

En el momento que el personal operativo tiene contacto con los lotes de materiales de acondicionamiento, en este caso tapa y frasco, debe verificar que los contenedores se encuentren identificados con etiquetas de aprobación por parte del almacén, lo que asegura que el material ha sido inspeccionado por personal calificado y se encuentra en condiciones optimas de uso.

Al decir que los materiales de acondicionamiento han sido inspeccionados, nos referimos a que estos han seguido el siguiente flujo:

Diagrama 2. Inspección y aprobación de materiales por parte de Almacén.



III. Control de cambios

Una vez demostrado que no existía diferencia significativa entre ambas metodologías, (metodología actual vs metodología propuesta) y definido el tamaño de muestra de tapa, se procedió con la elaboración del Control de Cambios (CC) correspondiente, el cual una vez aprobado nos permitiría iniciar oficialmente la implementación.

El Control de Cambios debe percibirse como un sistema, donde existen procedimientos escritos que describen las acciones que deben ser tomadas si se propone un cambio a las instalaciones, materiales, equipo y procesos usados en la fabricación de empaque y pruebas de medicamentos, cualquier modificación que pueda afectar la calidad del producto o la operación de un sistema de apoyo.

Para ayudarse en esta tarea es necesario contar con formatos previamente diseñados y aprobados para realizar los cambios requeridos. El contenido de estos por su importancia y complejidad, serán diseñados según las necesidades de la empresa.

Es un sistema formal, en el que el personal calificado revisa los cambios propuestos o realizados y el efecto que pueden tener en la validación del proceso. El propósito es determinar la necesidad de acciones y documentar que el sistema se mantenga en estado validado.

No existe una forma sencilla para controlar apropiadamente los cambios a procesos, dispositivos, registros maestros de dispositivos, etc. El sistema de Control de Cambios es un proceso complejo. Un inadecuado Control de Cambios expone a la compañía a retiro de productos del mercado, confusión interna y violación de las regulaciones del sistema de calidad.

Las actividades y procedimientos de CC aplican a procesos de manufactura, etiquetado y empaque, equipo de producción, materiales de manufactura, software y todo lo asociado a documentación tal como procedimientos de control de calidad, procedimientos de operación, formatos de datos y documentación de especificaciones de producto.

La NOM-059- SSA1-2006, establece en su punto 15. Control de Cambios, lo siguiente:

- 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 o no conformidades.*
- 15.2** *Debe integrarse un Comité Técnico por representantes de las áreas involucradas por cada cambio que evalúe y apruebe el cambio propuesto.*
- 15.3** *Debe existir un procedimiento que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: insumos, especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo.*
- 15.4** *Los cambios deben ser aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad, asegurando su seguimiento y cierre.*

Aunque el reconocimiento y el manejo del cambio es un aspecto clave de calidad dentro de la industria farmacéutica, existe muy poca información proporcionada sobre cambios dentro de las GMP. En Estados Unidos específicamente, en el 21CFR partes 210 y 211 existen sólo dos secciones que tratan del cambio. Éstas se encuentran en la subparte F (producción y controles de proceso) y en la parte I (controles de laboratorio). En ellas se establecen los requerimientos mínimos para manejar el cambio dentro de la industria farmacéutica, el cual incluye manejo y documentación del cambio para producción, controles de proceso y controles de laboratorio.

La Unidad de calidad y Aseguramiento de calidad es responsable de revisar cambios en los productos, procesos, equipo o personal, y determinar si es y cuando es necesaria la revalidación.

Actualmente los sistemas de Control de Cambios deberán estar diseñados de tal forma que proporcionen el control requerido. Los cambios deben ser comunicados al personal de manera anticipada y es necesario mantener la documentación histórica relacionada a los mismos.

Entre los puntos que los Controles de Cambio deben registrar se incluyen:

- Descripción del cambio.
- Identificación de los documentos afectados.
- Firma de aprobación de las personas involucradas.
- Fecha de aprobación.
- Fecha en que los cambios fueron efectivos.

Los procedimientos escritos para Control de Cambios, describirán la metodología aprobada por la compañía para realizarlos. Los procedimientos deberán tener cierto grado de flexibilidad, esto es, no todos los cambios requieren el mismo tipo de evaluación y aprobación, estos procedimientos deben permitir rápidamente la detección, evaluación, aprobación e implementación.

Un procedimiento de Control de Cambios puede ser tan largo como el número de actividades posea el proceso y del tamaño de la empresa. En virtud de que una compañía pequeña podría sólo necesitar máximo de la aprobación del presidente. Una organización más compleja pudiera requerir aprobaciones desde la casa matriz que en ocasiones se encuentra fuera del país, o de empresas asociadas en un proyecto y que deben estar enteradas de cuanto pasa y cambie.

Cambios más complejos requerirán de evaluaciones, revisores y aprobaciones por los departamentos correspondientes. Los elementos típicos de un sistema de Control de Cambios son los siguientes:

1. *Identificación.* Identificar el problema y el cambio requerido, el formato de Control de Cambios debe contar con espacios en blanco para registrar los datos necesarios.
2. *Fecha efectiva.* Puede realizarse cuando ocurra el evento específico, por ejemplo, “implementar el nuevo cambio cuando el mezclador esté instalado, validado y en operación”. El espacio destinado para la fecha no debe estar vacío.

3. *Responsabilidad.* Consisten en un departamento o en una persona responsable de cada una de las acciones que se realizarán.
4. *Nivel de revisión.* El nivel de revisión puede incrementarse y se deben usar códigos, una práctica común es usar niveles de revisión numérica para durante la aprobación piloto y letras durante una escala de producción completa.
5. *Validación.* Cada proceso, etiqueta, empaque, accesorio o dispositivo, debe ser completamente verificado y/o validado por el departamento correspondiente. Los procedimientos de Control de Cambios deben establecer el detalle de la evaluación y el proceso de revisión.
6. *Comunicación.* Los procedimientos de cambio deben cubrir la comunicación de los cambios de todas las partes afectadas, tales como producción en los niveles correspondientes, compras, contratistas, proveedores, etc.
7. *Actualización de documentación.* Los procedimientos de control deben cubrir las medidas que se tomarán para la actualización de la documentación.
8. *Distribución de la documentación.* Una vez revisada la documentación debe distribuirse a las personas responsables de las operaciones afectadas por el cambio. Una vez que se han aprobado, estos documentos estarán disponibles en todas las áreas a los cuales se han asignado y en las que se usaran. Los documentos obsoletos se retirarán rápidamente para evitar confusiones.
9. *Acciones correctivas.* Ciertos cambios pueden afectar la instalación, servicios o requerir acciones correctivas o de proceso o de inventario de almacén.
10. *Asuntos regulatorios.* Los procedimientos de Control de Cambios deben incluir una sección donde se indique el tipo de cambio que requieran aprobación por parte de la autoridad en materia de salud.
11. *Factor de negocios.* Con el fin de que el procedimiento de cambio sea completo, este debe cubrir factores tales como impacto financiero, modificación en la literatura de venta, actualización de productos en distribución comercial, etc.

Identificar las necesidades para el cambio, hacer evaluar y revisar el cambio en el proceso o producto, revisar y distribuir la documentación es solo la mitad del proceso

de Control de Cambios. El cambio también debe estar correctamente implementado, la Unidad de aseguramiento de calidad y otro personal asignado deben asegurarse que el cambio es totalmente implementado durante la operación de rutina.²

Como se ha analizado anteriormente para desarrollar el control de cambios se debe contar con formatos acordes para ello, en el presente cambio de metodología se hizo uso del documento correspondiente estableciendo la siguiente información:

- Productos afectados.
- Operación actual.
- Cambio propuesto.
- Justificación del cambio.
- Áreas involucradas.
- Requerimientos de cada área involucrada.
- Plan de acción.

Una vez que esta documentación se encontraba lista, el proyecto fue presentado ante el Comité Técnico, formado por representantes de las áreas involucradas y el cual es el encargado de evaluar y aprobar el cambio propuesto.

El Control de Cambios fue aprobado, asignándole un código de identificación y se procedió de acuerdo al plan de acción cubriendo los siguientes requerimientos:

1. *Capacitación.* Tiene la finalidad de proporcionar y reforzar conocimientos en el personal, para este caso en particular personal operativo. Se realizó un entrenamiento en la línea de acondicionamiento explicando y demostrando como debían proceder de acuerdo a la nueva modificación, además de realizar una evaluación por escrito.
2. *Modificación del Registro Maestro de Acondicionamiento.* El RMA fue modificado de acuerdo a la nueva metodología generando la siguiente versión del documento, la cual fue aprobada y publicada, los cambios incluidos fueron:

² "Validación de procesos", Cervantes Martínez Ma. De Lourdes, D.R. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México, 2003.

Cambio de instrucciones:

1. Realizar el ajuste de peso de acuerdo al contenido neto del producto.
 - 1.1 Determinar y documentar el peso de cada uno de los dosificadores utilizando 8 frascos cada 30 minutos mientras dure el proceso de llenado. Nota: los 8 frascos deberán ser tomados de la línea después de haber sido tapados.
 - 1.2 Tome 501 tapas y determine el peso promedio. Debe tomar 167 tapas de tres contenedores diferentes.
 - 1.3 Tome 8 frascos vacíos e identifique cada uno de ellos con un marcador de agua numerando del 1 al 8.
 - 1.4 Pese el frasco número 1 y sume el peso promedio de las tapas, este valor debe ser registrado como *peso tara* en la Tabla de Control de Peso/Dosificadores. Proceder de la misma manera con el resto de los frascos.
 - 1.5 Colocar los frascos en el orden correspondiente a los dosificadores de la máquina para ser llenados y tapados.
 - 1.6 Una vez que los frascos han sido llenados y tapados, retírelos de la línea y determine el *peso bruto* de cada uno de ellos, registre el valor en la Tabla de Control de Pesos/Dosificadores.
 - 1.7 Determine el *peso neto* restando al *peso bruto* del *peso tara* correspondiente a cada uno de los frascos y registre el valor.
 - 1.8 Limpie los frascos a fin de quitar la identificación con ayuda de un trapo limpio e incorpórelos a la línea de producción.
 - 1.9 Determine el *peso neto promedio* de los 8 frascos y regístrelo en la tabla de Control de Pesos/Dosificadores, posteriormente grafique el valor en la Gráfica de Control de pesos. Se recomienda llenar entre la media y el límite superior.

Anexo de tabla:

TABLA DE CONTROL DE PESOS DE TAPAS		
NÚMERO DE TAPA	PESO	PESO PROMEDIO
501		

Anexo de tabla:

Hora (h)	PESO	TABLA DE CONTROL DE PESOS/ DOSIFICADORES								SUMA	PESO PROMEDIO
		1	2	3	4	5	6	7	8		
	TARA										
	BRUTO										
	NETO										
Hora (h)	PESO	1	2	3	4	5	6	7	8	SUMA	PESO PROMEDIO
	TARA										
	BRUTO										
	NETO										

Una vez que estas actividades se habían concluido, la Unidad de Calidad fue la encargada de verificar y cerrar el Control de Cambios.

CAPITULO VI

Resultados

De acuerdo al proyecto implementado se procedió fabricando un primer lote con el uso de la nueva versión del Registro Maestro de Acondicionamiento, obteniendo lo siguientes resultados:

Parámetro	Versión anterior	Nueva versión
Tamaño de lote promedio	75,566 pzas	75,566 pzas
Rendimiento real	97%	98%
Producción real	73,056 pzas	74,054 pzas
Piezas enviadas a destrucción	998.27	0
Incremento de piezas	0	998.27
Granel recuperado	0 Kg	52.908 Kg
Ahorro generado	\$ 0.00	\$ 11,417.12

Como se puede observar en la tabla anterior, los resultados obtenidos con la implementación del cambio fueron notorios. Se observó un incremento en el rendimiento de un 1%, valor que a nivel industrial representa un buen porcentaje beneficiando en medida considerable el proceso.

Consecuentemente el volumen de producción fue modificado, en un inicio se contaba con 73,056 piezas y con el cambio implementado 74,054 piezas.

La merma generada debido a la Metodología 1 (M1) era de 998 piezas, es decir, granel acondicionado en envase primario eran enviadas a destrucción generando perdidas de alrededor de 53.0 kg (52.908 Kg) por lote; con la implementación de M2 las 998 piezas fueron acondicionadas hasta el cerrado de caja colectiva reduciendo la merma del proceso de control de peso a 0 Kg.

Finalmente y considerando el tamaño de lote promedio de 75,566 piezas, se alcanzó un ahorro debido a la implementación de la nueva metodología de \$ 11,417.12, mientras que durante la metodología anterior este valor representaba una pérdida para la compañía.

CAPITULO VII

Proyecciones

En base a los resultados obtenidos y sobre todo enmarcando el ahorro generado por la implementación del cambio de metodología durante la determinación de control de peso en el proceso de acondicionamiento de suspensiones podemos decir que las expectativas fueron superadas.

Numéricamente hablando se logró observar un incremento del 1% en cuanto a rendimiento, disminución de mermas de proceso, incremento de producto terminado y un ahorro de por encima de \$11,000. 00, situación que motiva a la operación.

Una vez implementado el cambio y observando mejoras en un lote considerado crítico debido a su tamaño, pues en cuanto a fabricación y acondicionamiento representa el mayor, el resto de los lotes de suspensiones mostrarán mejoras, incrementando sus rendimientos así como los ingresos económicos percibidos por la empresa.

El volumen de producción proyectado para el año 2009 muestra un total de 90 lotes de suspensiones, las cuales representan cerca de 10 productos establecidos en el mercado, cada uno de ellos fabricado y acondicionado de acuerdo a su tamaño de lote estándar el cual se ve directamente relacionado con el ahorro generado.

Para el año 2009 y de acuerdo a los estándares establecidos se proyecta un ahorro generado debido al cambio de metodología en el proceso de Control de peso de \$1,807, 253.74 MN.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados generados por la implementación del cambio de metodología durante el proceso de Control de Peso en una línea de llenado de suspensiones, éste fue optimizado satisfactoriamente.

Las Buenas Prácticas de Fabricación se cumplieron de manera óptima antes del cambio, durante y después de su implementación, garantizando con ello la calidad del producto.

Con base a la NOM-059-SSA1-2006, donde se establecen los requerimientos mínimos necesarios para la fabricación de medicamentos comercializados en el país, lineamientos como personal, documentación, controles de cambio, capacitación y equipo de fabricación fueron cubiertos, cumpliendo con ello la normativa vigente.

El análisis estadístico desarrollado previo a la implementación del cambio nos permitió definir que no existía diferencia significativa entre ambas metodologías, la anterior y la propuesta, motivo por el cual se procedió a la modificación sin miedo a que existieran errores en la determinación de peso del producto granel acondicionado en su envase primario, reafirmando con ello la calidad del producto.

En un tamaño de lote crítico se cuantificaron las mejoras generadas por el cambio de metodología, entre las cuales destacan:

- Incremento de 97 a 98% en rendimiento.
- Disminución de mermas de proceso.
- Incremento de producto terminado.
- Ahorro por aprovechamiento de granel, \$1,807, 253.74 MN proyectado para el año 2009.

La calidad de los procesos, productos y servicios debe ser mejorada día tras día en la búsqueda de menores costos, mayores niveles de satisfacción y tiempos de respuestas más rápidos, sin dejar de lado lineamientos de GMP's y la normativa vigente en el país.

Es incesante la necesidad de mejorar de manera continua los niveles de calidad, costos y productividad, logrando de tal forma el mayor nivel posible de competitividad, es fundamental tanto la capacidad de medición de los resultados, como la calidad de la información, la creatividad del personal, el trabajo en equipo, la disciplina de trabajo y los métodos de análisis.

Ninguna técnica dará sus más óptimos resultados sin contar antes con un grupo humano afianzado en sus relaciones, las cuales darán lugar a un clima de confianza y actitud participativa entre todos sus integrantes.

Resulta inconcebible hoy día no tener como objetivo fundamental de la organización la mejora continua de todos sus procesos, productos y servicios. Hacer caso omiso de esto supone abandonar lenta o rápidamente su participación de mercado en manos de sus competidores.

El desarrollo de este tipo de proyectos dentro de la industria farmacéutica refleja en gran medida las mejoras que pueden ser logradas y los beneficios alcanzados debido a cambios pequeños y sencillos que con buenos fundamentos y el correcto uso de herramientas logran alcanzar su implementación, manteniendo la calidad, seguridad e integridad del producto.

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnextoid=cec0977ccedc0210VgnVCM100000ed152ca2RCRD&cpsextcurrchannel=1>.
2. <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnextoid=cec0977ccedc0210VgnVCM100000ed152ca2RCRD&cpsextcurrchannel=1>, Global Pharmaceutical Market Size & Growth by Region, 2008.
3. “Evolución y desarrollo del mercado farmacéutico Latinoamericano: los problemas y las soluciones”, Lisa Roner, Eyeforpharma, Octubre 2008.
4. <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnextoid=cec0977ccedc0210VgnVCM100000ed152ca2RCRD&cpsextcurrchannel=1>, Top 15 Global Corporations, 2008.
5. INEGI, Banco de Información Económica. www.inegi.org.mx.
6. http://www.legiscomex.com/BancoMedios/Documentos%20PDF/est_mex_medicamentos_6.pdf.
7. NOM-059-SSA1-2006 “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”.
8. “Formas farmacéuticas y vías de administración de fármacos”, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.
9. Griffin, John P.,; et al (2006), The Textbook of Pharmaceutical Medicine 5th Edition, Blackwell Publishing.
10. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9^a edición.
11. NOM-164-SSA1-1998 “Buenas Prácticas de fabricación para fármacos”.
12. “Buenas prácticas de manufactura vigentes y su relación con la garantía de calidad”, Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, No. 20, Ponce de León Luisa Fernanda.
13. FDA (1987), *Guideline on General Principles of Process Validation*.
14. FDA (2008), Guideline for Industry, Process Validation: General Principles and Practices.
15. FDA (2007), 21CFR211.180, in 21 CFR parts 210 and 211: Amendment to the Current Good Manufacturing Practice Regulations for Finished Pharmaceuticals.

16. Lockyer Keith, "La Producción Industrial", Edit. Alfaomega, México, 1993.
17. "Elementos de administración Un enfoque internacional", Koontz Harold, 7ª edición, México, 2007, Mc-Graw Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
18. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 "Etiquetado de Medicamentos".
19. "Procesos básicos de Manufactura", H.C. Kazanas, McGraw Hill, México, 1983, 1ª edición.
20. R. Millar Irwin/E. Freund John/Jonson Richard, "Probabilidad y estadística para ingenieros" cuarta edición, editorial Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A. ISBN 968-880-235-2.
21. "Validación de procesos", Cervantes Martínez Ma. De Lourdes, D.R. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México, 2003.