



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS DE  
FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA EN LA INDUSTRIA  
FARMACÉUTICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
P R E S E N T A

GERARDO RAMÍREZ GARCÍA

ASESORA: QUÍMICA MARÍA TERESA MENDOZA MATA



MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## **DEDICATORIA**

### **A mi familia:**

Porque a pesar de la distancia están siempre en mi corazón y en mi mente motivándome a seguir adelante, gracias por estar conmigo en los momentos más difíciles de mi vida.

Mamá y Papá, gracias por su apoyo y por ser parte de mi vida y compartir mis logros, ésta es solo una manera de demostrar que a base de sacrificios se puede llegar a la meta deseada.

A mis hermanos Eliel, Zeferino, Elizabeth, Liliana, Dellanira, Lupita, Magdalena gracias por su cariño y por su apoyo, sin ustedes mi vida no sería la misma. Los quiero con todo mi corazón.

### **A mis amigos:**

A los que conocí en la FES y a los que el destino puso en mi camino. Gracias por su amistad y compañía. Ricardo, Mario, Arturo, Máximo, Araceli, Beatriz, Mariana, Miriam. A mis compañeros de trabajo: Siddhartha, Javier, Susana, Dolores, Paola, Román, Rut, Kristel, Carolina, Samuel, Diana, Berenice, Esperanza, Saúl. A mi jefa, Josefina Sánchez, gracias por su apoyo en los momentos más difíciles de mi vida. A mi jefe, Jesús Santiago por su apoyo incondicional.

### **A mi tutora:**

Química María Teresa Mendoza Mata, Gracias por haber participado en la elaboración de este proyecto le agradezco su confianza y apoyo incondicional y por creer que este trabajo puede servir a la Facultad y a la Industria Farmacéutica.

### **A la FES Zaragoza:**

Por darme la oportunidad de formar parte de una institución de la cual me siento orgulloso, y gracias por que en ella crecí profesionalmente y logré ser la persona que soy ahora.

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN .....	1
II MARCO TEÓRICO .....	4
1. Proveedores.....	4
1.2. Evaluación de proveedores.....	6
1.3. Clasificación de proveedores.....	7
1.3.1. Proveedores aprobados.....	7
1.3.2. Proveedores preferidos.....	7
1.3.3. Proveedores certificados .....	8
2. Auditorías a los proveedores .....	8
3. Recepción de la materia prima .....	10
4. Muestreo de la materia prima .....	11
4.1. Cuarentena .....	12
5. Laboratorio de Control de Calidad y el manejo de la materia prima.....	13
5.1. Registro en el Laboratorio de Control de Calidad .....	14
5.2. Materia prima aprobada.....	16
5.2.1. Etiquetado de la materia prima aprobada.....	16
5.2.2. Documentos para la liberación de las materias primas.....	17
5.2.3. Liberación de las materias primas .....	18
6. Materias primas rechazadas .....	20
7. Materias primas en el almacén .....	21
7.1 Principios básicos de almacenamiento.....	21
7.2 Caducidad de la materia prima .....	23

<b>8. Personal .....</b>	<b>24</b>
<b>8.1. Normas generales de conductas .....</b>	<b>24</b>
8.1.1. Normas de higiene.....	25
8.1.2. Normas de seguridad .....	25
8.1.3. Actitud en el trabajo .....	26
<b>9. Controles de Laboratorio e Inspección.....</b>	<b>27</b>
<b>9.1. Re-análisis .....</b>	<b>28</b>
<b>10. Validación y Calibración .....</b>	<b>28</b>
<b>11. Manejo adecuado de los residuos.....</b>	<b>30</b>
<b>12. Sistema de calidad .....</b>	<b>31</b>
<b>13. Marco regulatorio .....</b>	<b>32</b>
<b>14. Procedimientos Normalizados de Operación .....</b>	<b>37</b>
<b>15. Control de Cambios en el Sistema de Calidad .....</b>	<b>39</b>
<b>16. Desviaciones en el Sistema de Calidad .....</b>	<b>40</b>
<b>17. Sistema de Calidad en la Industria Farmacéutica Nacional .....</b>	<b>42</b>
<b>18. Control de Cambios en el Marco regulatorio Nacional e Internacional</b>	<b>44</b>
<b>19. Desviaciones en el marco regulatorio Nacional e Internacional .....</b>	<b>46</b>
<b>20. Devoluciones y quejas .....</b>	<b>48</b>
<b>21. Retiro del producto del mercado.....</b>	<b>48</b>
<b>22. Buenas Prácticas de Documentación .....</b>	<b>48</b>
22.1. Recomendaciones Generales. ....	49
22.2. Niveles de sistema de documentación .....	50
22.3. Estructura del sistema de documentación.....	53
<b>III. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>54</b>
<b>IV. OBJETIVO .....</b>	<b>54</b>

<b>V. METODOLOGIA.....</b>	<b>54</b>
<b>VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>54</b>
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>56</b>
<b>VIII REFERENCIAS .....</b>	<b>57</b>

## **RESUMEN**

El aseguramiento de la calidad de los medicamentos debe basarse en un sistema integral que garantice la calidad de los productos farmacéuticos, y el sistema de procedimientos para autorizar el registro y la comercialización debe ser confiable. El análisis independiente del producto terminado, debe asegurar mediante una inspección independiente, de que todas las operaciones de fabricación que se realizan son confiables de acuerdo al marco regulatorio el cual es el conjunto de leyes, reglamentos, normas oficiales y otros documentos de carácter federal, que regulan el funcionamiento de los Laboratorios dedicados a la manufactura de medicamentos para uso humano.

En la Industria Farmacéutica, se exige que los medicamentos cumplan con las especificaciones adecuadas para el consumo humano, es decir que sean seguros y eficaces. Esto se logra siguiendo las Normas Nacionales e Internacionales que rigen a la Industria Farmacéutica.

La Industria Farmacéutica debe regirse por políticas de calidad, a partir de Buenas Prácticas de Manufactura, incluyendo análisis de riesgo y puntos críticos de control.

El éxito de la Industria Farmacéutica está vinculada a la calidad de sus productos, de ahí la importancia del aseguramiento de la calidad, esto significa tener bajo control la producción. El control del proceso empieza por la materia prima, ya que éste es el punto de partida en los procesos de manufactura, la calidad de los materiales y componentes suministrados por un proveedor certificado son determinantes en la calidad del producto final.

Los Sistemas de Calidad fomentan que se cumplan los requerimientos regulatorios, definan los procesos, áreas, instalaciones, equipos, personal, y se proporcionen productos de calidad, con seguridad y eficacia, permitiendo que se controle el riesgo de falla y proporcione confianza a los clientes respecto a la habilidad de proveer productos que cumplan los requerimientos de manera consistente.

## **I. INTRODUCCIÓN**

La salud es un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo social de una comunidad, por lo que corresponde a la Secretaría de Salud, establecer los requerimientos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación de los medicamentos que garanticen la calidad de los mismos.

La Secretaría de Salud ejerce el control sanitario de los establecimientos, empleando como marco de referencia la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Química Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Esta Norma Oficial Mexicana establece los requerimientos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor. El cumplimiento de esta Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observación obligatoria, para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos comercializados en el país, así como los almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materia prima para su elaboración.<sup>1</sup>

Todo sistema integral de garantía sobre la calidad de los productos farmacéuticos, debe basarse no solo en un sistema confiable de procedimientos para autorizar el registro y la comercialización y en un análisis independiente del producto terminado, sino también en la seguridad lograda mediante una inspección independiente, de que todas las operaciones de fabricación que se realizan sean de conformidad con normas aceptadas, comúnmente conocidas como "Buenas Prácticas de Manufactura".

En los años 30, los medicamentos que contenían sulfamidas eran efectivos para tratar infecciones. En 1937, alrededor de 100 niños murieron al utilizar dietilenglicol para disolver la sulfamida en forma de jarabe para los niños.

En esta época, los estudios de toxicidad no eran considerados necesarios, sin embargo el dietilenglicol es el componente primario de los anticongelantes para autos y aun así se usaba.

En 1938, el Congreso de Estados Unidos aprobó la “Food, Drug & Cosmetic Act”. Desde entonces el fabricante de un medicamento debe demostrar su: Seguridad, Identidad, Dosis y Pureza de éste.

Los requerimientos que se aplican en la Industria Farmacéutica proceden de normas internacionales, políticas y guías emitidas por Autoridades Sanitarias Internacionales y Nacionales:

FDA, (Food and Drug Administration). Es la junta reglamentadora que se encarga de la cantidad de cada nutriente que deba indicarse por ración de los alimentos, y en español significa Administración de Drogas y Alimentos.

En la Industria Farmacéutica, se exige que los medicamentos cumplan con las especificaciones adecuadas para el consumo humano, es decir que sean seguros y eficaces. Esto se logra siguiendo las normas que rigen a la Industria Farmacéutica.

Cualquier industria que pretenda ser competitiva en el mercado globalizado de la actualidad debe regirse por políticas de calidad, estructurada a partir de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) como punto de partida para la aplicación de sistemas más complejos de aseguramiento de la calidad, lo cual incluye el análisis de riesgo y puntos críticos de control (HACCP), la importancia de las normas ISO 9000 y por último la gestión total de la calidad (TQM).

El personal debe manejar las BPM como parte importante en el inicio de la cadena de calidad de una empresa que aspire a competir en el mercado, el objetivo de las empresas es asegurar la calidad de los productos. El aplicar un sistema de calidad implica obtener un certificado de registro de calidad y fomentar una filosofía de trabajo que aspira a que la calidad sea un elemento presente en todas sus actividades, y sea un modo de trabajo y una herramienta indispensable para mantener la competitividad<sup>1</sup>.

El éxito de la Industria Farmacéutica está vinculado a la calidad de sus productos, de ahí la importancia del aseguramiento de la calidad, lo cual significa tener bajo control la producción. El control del proceso empieza por el control de las materias primas, ya que los insumos son el punto de partida en los procesos de manufactura y que la calidad de sus materiales y componentes suministrados por los proveedores, son determinantes para la calidad del producto final.

El aseguramiento de la calidad ayuda a producir medicamentos con calidad, seguros y eficaces para el ser humano<sup>2</sup>.

## II MARCO TEÓRICO

### 1. Proveedores

La Industria Farmacéutica depende de la calidad de sus productos. Y la calidad de un producto procesado empieza por la calidad de las materias primas, tomando en cuenta que los insumos son el punto de partida en los procesos de manufactura, por tanto la calidad de los materiales y componentes suministrados por los proveedores, es determinante para la calidad del producto terminado.

Las empresas que trabajan con un sistema de calidad deben de contar con proveedores autorizados, que surtan las materias primas necesarias y asegurar que éstas estén dentro de las especificaciones, especialmente para la elaboración de medicamentos seguros y eficaces<sup>3</sup>.

Es de tal importancia la calidad de la materia prima y la confiabilidad de los proveedores, por lo que las Normas Oficiales Mexicanas, son de carácter obligatorio para considerar estos aspectos. Por ejemplo, la Norma Oficial mexicana, NOM-059-SSA-2006 “Buenas Prácticas de Fabricación” para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la elaboración de Medicamentos para Uso Humano”, establece en el numeral 5.7.8 que el encargado del área de calidad se ocupará de realizar la evaluación de proveedores, entre otras funciones. La norma define también en el numeral 9.2.1.2. que “las materias primas, deben comprarse a proveedores aprobados de conformidad con el sistema de control interno”(NOM -059-SSA-2006)<sup>4</sup>.

La Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, “Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos”, establece los requerimientos mínimos necesarios para las buenas prácticas de fármacos o principios activos.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, "Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de insumos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano", los fabricantes de fármacos deben:

- Emitir el certificado de análisis para comprobar que la calidad de los fármacos que elaboran cumplen con las especificaciones establecidas en la edición vigente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 9 ed.) y sus suplementos (Si no existe información en la FEUM, puede consultarse otras farmacopeas o bibliografía científica aceptada internacionalmente).
- Cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos, en los términos de lo establecido en la NOM-164-SSA1-1998, buenas prácticas de fabricación de fármacos.
- Contar con la evidencia documentada de los análisis, pruebas y evaluaciones que se hayan realizado para cada lote en las diferentes etapas del proceso y conservar la documentación de identificación de todas sus operaciones.

Todas las disposiciones deben cumplirse también, en la forma aplicable, por distribuidores, importadores y fabricantes de medicamentos<sup>5</sup>.

Para asegurar la calidad de los productos terminados, se debe revisar la calidad de cada una de las materias primas, solamente se utilizan proveedores aprobados, según las normas oficiales y las normas internas de la empresa. Se consideran proveedores aprobados, aquellos que han demostrado su disposición y confiabilidad para suministrar un producto que está dentro de las especificaciones

aprobadas. Se utilizan procedimientos establecidos en cada una de las materias primas para revisar su calidad al momento de su ingreso. Entre éstos se encuentra los métodos de muestreo, la frecuencia de los análisis, los métodos de análisis y los valores de rango aceptable<sup>1</sup>.

Los proveedores, también reciben auditorias formales de control de calidad y aseguramiento de la calidad.

## **1.2. Evaluación de proveedores**

La evaluación de los proveedores es una parte importante en el aseguramiento de la calidad de las empresas, para identificar problemas potenciales de calidad, y solucionarlos antes de que se conviertan en defectos en el producto.

La evaluación del proveedor es un componente importante de los sistemas de Gestión de Calidad, donde se asegura que los productos suministrados por el proveedor son: producidos, empaquetados y transportados bajo procesos controlados dando como resultado la satisfacción de lo requerido por el cliente.

Contar con proveedores aprobados ayuda a reducir los costos, a disminuir los días de inventarios de los insumos, las pérdidas asociadas a los materiales obsoletos o almacenados por largo tiempo y los defectos en la calidad<sup>6</sup>.

También, se reduce el número de análisis requeridos para la liberación de los insumos, los cuales podrán ser aprobados con el análisis completo del proveedor a través de su certificado analítico, y con análisis parciales al recibir la materia prima. Esto permite reducción de inventarios y beneficia cuando los materiales son urgentemente requeridos para una producción imprevista.

La evaluación del proveedor permite a las empresas contar con un catálogo confiable de proveedores aprobados para cada insumo.

### **1.3. Clasificación de proveedores**

La agrupación Pharmaceutical Research and Manufactures of América (PhRMA) a través de su guía para la certificación de proveedores, define tres jerarquías para clasificar a los proveedores mediante un Sistema de Evaluación de Proveedores:

Proveedores aprobados, preferidos y certificados.

En la evaluación del proveedor, es importante conocer a fondo sus características generales, como su posición en el mercado y en el sistema de calidad que aplica en la producción, así como si dispone de una certificación otorgada por un organismo oficial (FDA, CFR, 2005).

#### **1.3.1. Proveedores aprobados**

Los proveedores aprobados cumplen con los requisitos mínimos, establecidos en el sistema de Evaluación de Proveedores y se aprueba para proveer materias primas, dentro de los requerimientos para ser catalogado como un proveedor aprobado, es haber recibido una auditoria de calidad satisfactoria, realizada por la organización. En esta etapa de la evaluación se realiza el análisis completo de los insumos antes de liberarlos para su uso<sup>2</sup>.

#### **1.3.2. Proveedores preferidos**

El proveedor preferido es el que ha demostrado tener implementado, con excelentes resultados, un sistema de gestión de calidad. Además, estos proveedores participan activamente en el proceso de evaluación. La organización puede trabajar con los productos suministrados por éstos, empleando técnicas reducidas de análisis, llevando a cabo pruebas de verificación de los certificados proporcionados por el proveedor.

### **1.3.3. Proveedores certificados**

El proveedor puede alcanzar la clasificación de proveedor certificado si ha cumplido con los requerimientos de los niveles del sistema de evaluación de proveedores. La clasificación de proveedor certificado incluye la realización de pruebas de verificación de los certificados proporcionados por el proveedor preferido; de esta forma la organización puede usar los productos suministrados por estos proveedores, realizando análisis e inspección mínima. La decisión de incrementar el grado a proveedor certificado, dependerá de la frecuencia de uso del insumo<sup>2</sup>.

## **2. Auditorias a los proveedores**

Una auditoría de calidad, puede ser definida como el conjunto de actividades sistemáticas, independientes y documentadas para obtener registros, declaraciones o cualquier otra información para el conjunto de políticas, procedimientos, normas y requerimientos que son verificables, y evaluables objetivamente con el fin de determinar su grado de cumplimiento<sup>5</sup>.

Las auditorías de calidad determinan si un proveedor nuevo es apropiado para proveer componentes que cumplan con las especificaciones requeridas por la organización, así como para conocer el proceso de fabricación y análisis, o para determinar si un proveedor existente continua satisfaciendo las especificaciones requeridas<sup>7</sup>.

Propósitos básicos de los programas de auditorías:

- Verificar el sistema de Gestión de Calidad de proveedor y monitorear las mejoras que se hagan en el mismo.
- Evaluar y determinar la capacidad de los proveedores para satisfacer los requerimientos técnicos y de calidad de la organización.

- Verificar las acciones correctivas requeridas en las auditorias de calidad previamente realizadas, si han sido implementadas de acuerdo al plan de auditorias establecido.

Una vez que el proveedor ha demostrado estar bajo control y tener la habilidad de proveer insumos de calidad de manera consistente y esto ha sido confirmado mediante auditorias de calidad, se establece un periodo para que la empresa farmacéutica realice pruebas de verificación de los resultados reportados en los certificados de las materias primas, proporcionados por los proveedores.

Las auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación proveen la oportunidad de revisar la factibilidad del proveedor, equipo y operaciones. Alternativamente, se puede usar un cuestionario de auditoria de calidad, para la obtención de información rápida de las operaciones del proveedor<sup>8</sup>.

Etapas finales de toda auditoria:

- Emisión de un reporte escrito del auditor, que describa las observaciones y el nivel de cumplimiento determinado a través de un sistema de calificación.
- Se entrega el reporte al proveedor, solicitando un plan de acciones correctivas para cada una de las observaciones reportadas.
- El proveedor debe emitir un programa donde se describan las acciones correctivas que deban realizarse.
- Un plan de seguimiento y monitoreo de las acciones correctivas.

### **3. Recepción de la materia prima**

Las materias primas que entran a la industria deben de pasar a través del departamento de recepción para que su presencia en la planta quede registrada; el registro se hace conforme llegan, comenzando por verificar lo recibido contra la orden de compra, en cantidad y calidad<sup>1</sup>.

Las materias primas se deben recibir en la zona específica del almacén y se harán las comprobaciones necesarias para evitar contaminaciones o confusiones y tener adecuadamente ingresadas las materias primas; comprobando que cumpla con lo siguiente en el momento del registro:

- Que los envases conserven su integridad, para evitar principalmente una contaminación y pérdida de la materia prima.
- El etiquetado debe ser perfectamente legible y debe estar bien colocado, para no tener confusiones con las materias primas.
- Que el precinto de garantía de las tapas esté integro.
- Que no existan abolladuras ni otros síntomas que denoten que el recipiente ha sufrido caídas o desperfectos.
- No deben presentarse manchas que indiquen posibles humedades, ya que esto puede afectar la integridad y estabilidad de las materias primas.
- Los bultos deben coincidir con los que figuran en el albarán, para un mejor control de la materia prima.

- En la recepción de las materias primas, se tendrá también un control de documentos, como son:
  - Certificado de análisis de los proveedores.
  - Nota de compra.

En el caso de que alguna materia prima no cumpla con los puntos anteriores será rechazada y se mantiene como “pendiente” en la hoja de pedidos; las materias primas en esta situación se devolverán al proveedor junto con fotocopia del albarán de entrega.

Si la materia prima cumple con lo especificado anteriormente, se podrá realizar el muestreo, para llevar las muestras al Laboratorio de Control de Calidad para su análisis<sup>5</sup>.

#### **4. Muestreo de la materia prima**

Las muestras deben ser representativas del lote de materiales o insumos y el muestreo debe realizarse de acuerdo a procedimientos escritos y apropiados, que describan:

- El Método de muestreo.
- El equipo que debe utilizarse.
- La cantidad de muestra que debe tomarse.
- Instrucciones para la eventual subdivisión de la muestra.
- Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra.
- Identificación de los envases muestreados.
- Preparaciones especiales que deban de observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril, lábil o nocivo.

- Las condiciones de almacenamiento.
- Instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo.

Los envases con muestra deben estar etiquetados con datos del contenido, lote, fecha de muestreo y envases de los que se han muestreado<sup>2</sup>.

#### 4.1. Cuarentena

Después de la verificación de ingreso, las materias primas recibidas se consideran aceptables; inmediatamente se registran y se ponen en “cuarentena” hasta su aprobación o rechazo, se coloca la etiqueta de cuarentena figura 1.

CONTROL DE CALIDAD	
NOMBRE:	
PROVEEDOR:	
LOTE:	
No. DE CONTROL:	
CANTIDAD:	No. DE ENVASE:
FECHA:	INSPECTOR:
<b>CUARENTENA</b>	

FIGURA 1 Etiqueta de Cuarentena de Materia Prima

Para evitar confusión entre materia prima en “cuarentena” y materias primas aceptadas o rechazadas, el almacenaje se realiza en emplazamientos separados, claramente delimitados y rotulados. También, se utiliza una clave que permita distinguir a los productos en “cuarentena” de los “aceptados”, directamente en el etiquetado<sup>9</sup>.

## **5. Laboratorio de Control de Calidad y el manejo de la materia prima**

El Laboratorio de Control de Calidad tiene gran importancia en el manejo adecuado de las materias primas, ya que realiza los análisis de las materias primas, verifica si cumple con las especificaciones y aprueba o rechaza su utilización. Los análisis que realiza el Laboratorio, incluyen pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, según sea necesario.

En el Laboratorio de Control de Calidad también deben manejarse registros cuidadosos, desde la llegada de la materia prima, los cuales se anotan en la bitácora con fecha y hora de la llegada de cada materia prima; esto es importante ya que hay límites para el tiempo de análisis<sup>10</sup>.

El Laboratorio debe realizar las pruebas de identificación de los materiales y las pruebas de verificación complementarias, como: descripción, solubilidad identificación por IR, punto de fusión, entre otras. Esto es necesario, para tener la certeza de la identidad y calidad de las materias primas y es muy importante para evitar que durante el proceso de fabricación haya contratiempos o no conformidades, a causa de las materias primas.

El Laboratorio debe de contar con los equipos, reactivos e instrumentos necesarios para las pruebas analíticas requeridas. En el caso de que una técnica solicitada en la especificación no se pueda realizar en el Laboratorio, se envía a un Laboratorio externo, contratado para dicha técnica. Dicho Laboratorio, es un proveedor más que debe ser auditado y que debe de cumplir los requerimientos legales y de calidad<sup>11</sup>.

## 5.1. Registro en el Laboratorio de Control de Calidad

El Laboratorio de Control de Calidad debe de tener registros que incluyan todos los datos derivados de las pruebas realizadas para garantizar el cumplimiento de las normas y especificaciones establecidas, incluyendo exámenes y ensayos, de la siguiente manera:

- Se registran las muestras recibidas para la realización de las pruebas, nombre de las materias primas, número de lote, fecha de muestreo, cantidad de muestra recibida y la fecha de recepción de la muestra para la prueba, como se muestra en la figura 2.

**R. S.** **IDENTIDAD DE MUESTRA**  
PARA EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

MATERIA PRIMA       MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE  
PARA  ANALISIS FISICO-QUIMICO       ANALISIS MICRO-BIOLÓGICO

NOMBRE:	
PROVEEDOR:	CANTIDAD RECIBIDA:
LOTE:	FECHA:
No. DE CONTROL:	INSPECTOR:

FORMATO - 017 - 1994-02

FIGURA 2 Etiqueta de Muestreo de Materia Prima

- Se anota la referencia para cada método de ensayo utilizado.
- Se registra peso y medida de la muestra utilizada para cada prueba tal y como se describe en el método; se incluyen los datos sobre la preparación y ensayo de las normas de referencia, reactivos y soluciones estándar.
- Se anotan todos los cálculos realizados en relación con la prueba, incluyendo unidades de medida, factores de conversión y el factor de equivalencia.

- Los resultados de la prueba y la comparación de éstos con los criterios de aceptación establecidos, también deben quedar registrados.
- Fecha, nombre y firma de la persona que realizó el análisis y de la segunda persona que realice la verificación.
- Registrar la descripción completa de cualquier modificación o desviación que se presente durante el proceso analítico, las causas de la misma y las acciones a tomar de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) correspondiente.

Después de realizar los análisis requeridos, se podrá dictaminar si cada materia prima recibida es aprobada o rechazada colocando la etiqueta que corresponda como se muestra en la figura 3<sup>12</sup>.



**FIGURA 3 Etiquetas de Aprobado y Rechazado de Materia Prima**

## **5.2. Materia prima aprobada**

Después de realizar los análisis correspondientes a cada materia prima y cumplir con lo especificado en las normas se procederá a la aprobación de las materias primas para su uso en la fabricación de medicamentos.

Como control interno de las materias primas se registran y etiquetan como materias primas “aprobadas”, esto es por seguridad, para garantizar la perfecta identificación de su contenido.

Las etiquetas con la leyenda de “aprobado” se colocan en las materias primas que se encuentran en el almacén con un sello de control de calidad y sobre las etiquetas de cuarentena, para que las personas responsables de cada área sepan que las materias primas están aprobadas y puedan usarse en la producción de medicamentos<sup>2</sup>.

### **5.2.1. Etiquetado de la materia prima aprobada**

Las materias primas deben identificarse, por seguridad y tener un control adecuado. Deberán figurar, como mínimo, los siguientes datos como se muestra en la figura 4:

- Nombre de la materia prima, referenciada en la FEUM.
- Número de lote.
- Número de control de calidad o análisis efectuando al lote.
- Fecha de caducidad o en su defecto, del próximo control analítico (re- análisis).
- Número de lote de proveedor.
- Decisión de aceptación o rechazo.
- Nombre (o iniciales) del analista.



**FIGURA 4** Etiquetas para la liberación de la Materia Prima en Cuarentena

### **5.2.2. Documentos para la liberación de las materias primas**

Después de haber realizado los análisis y pruebas necesarias y verificadas que un insumo cumple con las especificaciones se aprueba y se lleva a cabo la “liberación de materia prima”.

Para que todas las áreas (almacén, producción y todas las demás) involucradas con las materias primas, sepan que están aprobadas para su utilización, se registra el estatus de materias primas liberadas en un sistema computacional.

Los documentos necesarios para la liberación de las materias primas son<sup>7</sup>:

- Los reportes del análisis fisicoquímico y microbiológico realizado, con los registros de cada prueba, resultados, firma del analista y firma del jefe del departamento de aseguramiento de la calidad.

- El reporte del muestreo de la materia prima, con fecha de muestreo, firma de la persona que lo realizó; nombre de la materia prima, lote, proveedor, así como cantidad de muestra.
- La nota de compra de la materia prima, con el nombre de ésta, lote, proveedor, cantidad y costo.
- Certificado de resultados del proveedor.

### **5.2.3. Liberación de las materias primas**

La liberación de las materias primas consta de dos etapas:

#### **A. Liberación de materias primas en la red.**

Liberación de materias primas en la red del sistema de cómputo de la empresa, para que los departamentos involucrados con las materias primas cuenten con la información actualizada sobre los resultados de análisis, y estatus de liberación. La liberación se lleva a cabo después de la aprobación de los análisis de las materias primas, se captura en la red los resultados obtenidos, por el analista<sup>5</sup>.

En el sistema de cómputo se registran los siguientes datos:

- Nombre de la materia prima, referenciada en la FEUM.
- Número de lote del proveedor.
- Nombre y datos de la empresa proveedora.
- Número de control de calidad y/o de los análisis efectuados.
- Cantidad.

- Precio por unidad.
- Fecha de caducidad o en su defecto, fecha del próximo control analítico (re-análisis).
- Decisión de aprobado o rechazado.
- Nombre de la persona que muestreó.

**B. La liberación física de materias primas en almacén.**

- La liberación física de materias primas en almacén solo se lleva a cabo después de la liberación en el sistema de cómputo; se lleva a cabo en el almacén donde se encuentra la materia prima aprobada y, a partir de ese momento, las áreas involucradas saben que pueden disponer de esa materia cuando lo requieran<sup>13</sup>.
- Iniciar con la inspección de los contenedores, para verificar que se encuentre en buen estado y no haya derrames o alguna contaminación.
- Se verifica que los contenedores tengan las etiquetas de muestreo de cuarentena y que correspondan exactamente a lo que se está liberando.
- Finalmente, se colocan las etiquetas de materia prima aprobada sobre las etiquetas de cuarentena y se pone el sello de aprobado por control de calidad.

## 6. Materias primas rechazadas

Las materias primas rechazadas, deben devolverse al proveedor o eliminarse por un método adecuado a sus características de peligrosidad, lo más rápidamente posible; mientras tanto deben mantenerse apartadas y debidamente etiquetadas, para evitar confusiones con las materias primas con otros estatus. Siempre debe registrarse detalladamente la eliminación de materias primas rechazadas.

Pero antes de eliminarlas, se realiza una investigación para identificar la causa del rechazo o de la no-conformidad y, sobre todo, para tomar acciones correctivas y preventivas apropiadas. Se dice que se abre un proceso de materia prima “fuera de especificaciones”.

La investigación que se genera debe quedar documentada a través de procedimientos internos de cada Laboratorio que establecen los lineamientos a seguir en la investigación de resultados fuera de especificación para los análisis fisicoquímicos y microbiológicos efectuados en el Laboratorio. A través de la investigación se debe llegar a determinar, de manera fundamentada, la causa que propició el resultado fuera de especificación y, sobre todo, las acciones correctivas a seguir<sup>14</sup>.

La investigación de la materia prima “fuera de especificaciones” debe ser suficientemente clara y completa para descartar la posibilidad de que el resultado de no conformidad haya sido causado por:

- Falta de experiencia del analista o por algún error que haya cometido durante el procedimiento.
- Material o equipo que no estuvieran calibrados o no estuvieran perfectamente limpios.

- Por reactivos contaminados, caducados o inadecuados por cualquier otra razón.
- Por no seguir la metodología de identificación de la materia prima.
- Cualquier otro factor ajeno a la materia prima.

## **7. Materias primas en el almacén**

Una vez aceptadas, las materias primas se deben almacenar; debe asegurarse que durante el almacenamiento los envases estén protegidos del polvo y de la luz, en condiciones adecuadas de humedad y temperatura, y con un criterio de colocación discriminatorio, adecuado a las necesidades y características del propio almacén.

Una vez aceptadas, las materias primas se deben almacenar en condiciones que aseguren buena conservación fisicoquímica y microbiológica, así como la ausencia de contaminación cruzada<sup>9</sup>.

### **7.1 Principios básicos de almacenamiento**

Las materias primas aprobadas y almacenadas son un insumo importante para la calidad del producto final. Deben estar disponibles en cuanto se necesiten, pero deben conservar entre tanto, sus características. Por ello, el almacenamiento tiene gran importancia y deben seguirse algunos principios básicos; no hacerlo es arriesgar inmediatamente la inversión hecha en materias primas y en su control o, peor aun, desperdiciarla.

Los principios básicos del almacenamiento son los siguientes:

- Colocar todo sobre los rack, nunca en el suelo o en las mesas de trabajo.
- Asegurar un acceso adecuado a los productos y para el mantenimiento.
- Nunca almacenar en sitios de paso. Los pasillos y áreas de circulación deben estar libres y no son sitios adecuados para almacenar.
- Las sustancias y equipos almacenados deben estar protegidos de la luz natural directa (sol), corrientes de aire, polvo y humedad. Cada materia prima o equipo debe almacenarse a la temperatura adecuada, según corresponda:
  - Temperatura ambiente: inferior a 25°C.
  - Refrigeración: entre 2 y 8° C.
  - Congelación: inferior a -15° C.
- El almacén debe estar siempre:
  - Limpio, libre de basura, plagas y polvo.
  - Bien ventilado.
  - Ordenado, con todo su contenido etiquetado y con las etiquetas legibles y dispuestas hacia el usuario.
  - Adecuadamente atendido y supervisado.
- El almacén debe tener especial cuidado en:
  - Controlar rotación adecuada de productos.
  - Retirar productos caducos oportunamente.

- Colocar en sitios adecuados todas las cosas, según su volumen y peso, incompatibilidades, peligrosidad.
- Al menos una vez al año, el químico debe realizar una evaluación del estado de los productos almacenados y, debe registrar dicha comprobación.
- El almacenista y todos los usuarios deben cumplir rigurosamente con la legislación y normatividad sobre productos peligrosos y con los lineamientos para la destrucción de residuos y de envases.
- Se debe aplicar un criterio adecuado para la separación de sustancias; depende del tipo y variedad de materiales que se almacenen, para asegurar su buena conservación, y debe ser funcional para la empresa.
- Las materias primas almacenadas deben contar con:
  - Indicaciones de las condiciones de almacenaje.
  - Precauciones de uso y manipulación.
  - Hojas de seguridad de los materiales (Material safety data sheet ó MDS por sus siglas en inglés).

## **7.2 Caducidad de la materia prima**

El control de la caducidad de la materia prima es especial en todos los Laboratorios; debe existir un protocolo aprobado para manejar esta característica de los materiales, que garantice la vigencia de todos los envases disponibles a la hora de su empleo. Es indispensable que los proveedores de materia prima las surtan con un periodo de vida útil, antes de su caducidad, lo suficientemente largo; conviene cuidar, desde que se hacen los pedidos y órdenes de compra, que la vida útil (antes de la fecha de caducidad) sea la adecuada.

También, es muy importante prever, desde que se hacen los pedidos, los tamaños de los envases, ya que muchas veces la vida útil de los materiales se reduce una vez que se abre el envase; si éstos son demasiado grandes y no se usa todo el contenido en un tiempo corto, pueden darse casos de rechazos por caducidad en cantidades importantes<sup>15</sup>.

## **8. Personal**

El personal que trabaja en un Laboratorio Farmacéutico debe estar calificado, mediante información, entrenamiento y experiencia; desde luego; aplica a todo el personal relacionado con la materia prima. Dentro del sistema de calidad de la empresa, deben estar definidos los perfiles de los distintos puestos, con las funciones, requisitos y competencias necesarios para desempeñarlos.

Los planes de formación anual, permiten que todo el personal esté en proceso de formación continua, lo que debe llevar a la superación. Dichos planes abarcan desde el director, analistas, operarios, hasta el personal de limpieza.

Conviene recordar, que el activo más importante de cualquier empresa lo constituyen sus recursos humanos; solo las personas pueden hacer realidad los planes. No se pueden alcanzar metas ni objetivos sin la participación comprometida y responsable del personal de la empresa. Por eso debe atenderse cuidadosamente a su selección y continua superación.

La búsqueda de la calidad, implica aspirar a la excelencia empresarial<sup>3</sup>.

### **8.1. Normas generales de conducta**

El personal que labora en una empresa farmacéutica debe de seguir ciertas normas de conducta que contribuyen de manera importante a lograr tanto los objetivos de seguridad, como la obtención de un producto de calidad<sup>4,7</sup>.

Las principales normas de conducta para el personal (sintetizadas de la NOM-059-SSA1-2006) son:

### **8.1.1. Normas de higiene**

- El personal debe lavarse las manos al entrar y salir del Laboratorio, siempre que haya contacto con algún producto químico o con objetos diferentes de los que está utilizando en el trabajo.
- Debe de llevar en todo momento la bata y ropa de trabajo abotonada y el cabello recogido y cubierto.
- No deben utilizarse maquillaje, adornos u otros objetos o sustancias que puedan contaminar el producto al estar trabajando.

### **8.1.2. Normas de seguridad**

- Nunca deben utilizarse objetos colgantes o mangas anchas que puedan engancharse en los montajes o en el material de Laboratorio.
- Se debe trabajar siempre a la distancia adecuada de mesas y equipos.
- Queda estrictamente prohibido fumar, beber e ingerir alimentos en el Laboratorio; deben utilizarse fuentes de agua en lugar de vasos y botellas. Y por ningún motivo se emplearán recipientes de Laboratorio para contener bebidas o alimentos, ni se colocarán productos químicos en recipientes de productos alimenticios.

- Siempre debe utilizarse el equipo de seguridad y de protección personal que se requiera, en función de las sustancias que se estén manejando. Conocer dichos requerimientos es indispensable para el personal.
- Nunca se deben de colocar objetos personales en las mesas de trabajo ni en el equipo.
- No se permite el trabajo en solitario, especialmente fuera de horario habitual, en turnos de noche o en operaciones con riesgo.
- Cuando sea necesario efectuar operaciones que implican riesgos, se debe informar al personal que no interviene porque puede ser afectado.
- Se deben utilizar gafas de seguridad. Los lentes de contacto deben evitarse especialmente en función del manejo de sustancias irritantes, volátiles.

### **8.1.3. Actitud en el trabajo**

- Se deben aplicar siempre las Buenas Prácticas de Higiene y Seguridad (BPHS) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL); es responsabilidad de todo el personal, cumplirlas y hacerlas cumplir en todo momento.
- Debe conocerse bien el funcionamiento del equipo que se utiliza, el proceso en que se toma parte y los riesgos de lo que se maneja. Cada miembro del personal debe asegurarse de que

tiene los conocimientos necesarios para su trabajo, y de conseguirlos oportunamente si no los tiene.

- Siempre se debe trabajar con orden y limpieza, con calma y continuidad, con conocimiento de lo que se hace, su importancia y su riesgo.
- El personal de nueva incorporación debe ser inmediatamente informado sobre las normas de trabajo, plan de seguridad y emergencia del Laboratorio, y sobre las características de peligrosidad de los productos, instalaciones y operaciones de uso habitual en el Laboratorio.
- Los reactivos y soluciones estandar deben prepararse y etiquetarse siguiendo los procedimientos escritos. Deben fecharse y marcarse siempre con fecha de caducidad.

## **9. Controles de Laboratorio e Inspección**

Los buenos planes, las metas de calidad no son suficientes para asegurar buenos resultados, es necesario hacer controles de Laboratorio e Inspecciones, apoyados en normas, PNOs o manuales que contengan las especificaciones para garantizar la confiabilidad de sus resultados. Tales controles deben incluir:

- Muestreo, métodos de análisis y especificaciones de las materias primas; cuando sea aplicable, estos controles deben incluir el re-análisis de materias primas.
- Uso, manejo, almacenamiento y control de reactivos analíticos, soluciones valoradas y sustancias de referencia que cumplan con las especificaciones<sup>3</sup>.

- Uso y registro de calibración de los aparatos de Laboratorio e instrumentos de medición. El control debe incluir: Expedientes, y/o bitácoras de cada equipo.
- Emisiones de certificados analíticos elaborados en hojas membretadas y firmados por el responsable sanitario.
- Validación de métodos analíticos utilizados por la empresa.
- Investigación de las desviaciones o errores en el Laboratorio, o ambos.
- Criterios para llevar a cabo re-muestreos y re-análisis.
- Conservación de muestras de retención de cada lote, envasada e identificada, conteniendo como mínimo la cantidad necesaria para dos análisis completos.

### **9.1. Re-análisis**

En algunos casos, los materiales deben ser re-analizados en algún momento de su vida útil, para determinar si aun son adecuados para el uso, ya que el almacenamiento prolongado o de alguna exposición accidental a condiciones inadecuadas, como calor o humedad pueden afectar su pureza<sup>8</sup>.

### **10. Validación y Calibración**

La confiabilidad de los resultados de Laboratorio depende, sin duda, de la confiabilidad del equipo y de los métodos analíticos empleados. Por esto, son tan importantes la validación de los métodos y la calibración oportuna y rigurosa del equipo. Es importante considerar lo siguiente:

- El equipo se debe calibrar o verificar a intervalos específicos o antes de su utilización y estas operaciones deben quedar documentadas.
- La calibración debe hacerse con patrones de medición trazables a patrones de medición Nacional o Internacional; cuando no existan tales patrones debe registrarse la base utilizada para la calibración.
- Cada pieza del equipo debe estar bien identificada físicamente, y dicha identificación debe registrarse en las bitácoras siempre que se calibre, ajuste o de mantenimiento al equipo; igualmente cuando haya errores o correcciones.
- El equipo debe estar protegido contra ajustes que pudieran invalidar el resultado de la medición.
- Deben evitarse daños al equipo y deterioro durante la manipulación, el mantenimiento y el almacenamiento.
- Además la organización debe evaluar y registrar la validez de los métodos y, de los procedimientos de calibración.

Cuando se detecte que el equipo no está conforme con los requerimientos, se deben tomar las acciones necesarias para contar de nuevo con equipo confiable, asegurar la calidad del producto que pueda estar afectado; desde luego, deben registrarse todas las acciones correctivas y su seguimiento. Deben mantenerse registros de los resultados de la calibración y la verificación<sup>14</sup>.

## 11. Manejo adecuado de los residuos

Durante los análisis de las materias primas, se generan residuos los cuales deben recibir tratamiento y desecharse.

Se mencionan a continuación instrucciones generales para la manipulación de los residuos figura 5<sup>4</sup>:



**FIGURA 5 Etiqueta Para Manejo Adecuado de los Residuos Peligrosos**

- Siempre debe evitarse el contacto directo con los residuos, y se debe utilizar el equipo de protección individual adecuado. En general, deben emplearse guantes y protección respiratoria.
- Todos los residuos deben considerarse peligrosos, asumiendo el máximo nivel de protección en caso de desconocer sus propiedades y características.
- Nunca debe manipular residuos en solitario.

- Para los residuos líquidos, nunca se emplean envases mayores de 25 litros, con el objeto de hacer segura su manipulación y evitar riesgos innecesarios.
- El transporte de envases de 25 litros o más se debe realizar en carretillas para evitar riesgos de rotura y derrame.
- Dentro del Laboratorio, nunca deben dejarse en zonas de paso o donde puedan causar tropiezos y estar debidamente etiquetado.

## **12. Sistema de calidad**

Para la Industria Farmacéutica en México, los sistemas de calidad están orientados en asegurar la obtención de medicamentos eficaces y seguros para con ello lograr la satisfacción del cliente que son cada uno de los pacientes que requieren algún tipo de tratamiento.

Los sistemas de calidad fomentan que se analicen estos requerimientos regulatorios, definan sus procesos, áreas, instalaciones, equipos, personal, y proporcionen productos de calidad, seguridad y eficacia.

Permitiendo que se controle el riesgo de falla y proporcione confianza a sus clientes respecto a su habilidad de proveer productos que cumplan los requerimientos de manera consistente.

La implementación de un sistema de calidad consta de varios pasos tales como:

- Determinación de la política y objetivos de calidad de la organización.
- Determinación de los procesos críticos para el logro de los objetivos de calidad.
- Establecimientos de medidas de efectividad actual de cada proceso tendientes al logro de los objetivos de calidad.

- Aplicación de medidas para determinar la efectividad actual de cada proceso.
- Determinación de medios para la prevención de defectos, la reducción de variabilidad y la minimización del retrabajo y el desperdicio.
- Búsqueda de oportunidades para reducir riesgos, y mejorar la efectividad y eficacia de los procesos.
- La determinación y priorización de aquellas mejoras que puedan proveer óptimos resultados con riesgos aceptables.
- La planeación de estrategias, procesos y recursos para alcanzar las mejoras identificadas.
- Monitoreo de las mejoras.
- La evaluación de los resultados contra lo esperado.
- La revisión de las actividades de mejora para definir las acciones de seguimiento apropiadas.

Esto se aplica al mantenimiento, desarrollo y mejora del sistema de calidad<sup>16</sup>.

Mediante su implementación, una organización puede generar confianza en la calidad y confiabilidad de sus procesos, así como constituirse en la base de la mejora continua. Ambas cosas conducen al éxito y al cumplimiento regulatorio en forma consistente y ordenada.

### **13. Marco regulatorio**

La protección a la salud está establecida en el artículo 4º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos de la cual deriva la ley General de salud, sus reglamentos y normas oficiales mexicanas, las cuales constituyen el marco legal obligatorio al cual deben supeditarse todos los servicios establecimientos y productos que tengan relación con la salud de la población.

Debido a la obligación del cumplimiento del Suplemento para los establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y otros insumos para la salud, la cual se encuentra fundamentada en la ley General de salud.

El marco regulatorio es el conjunto de leyes, reglamentos, normas oficiales y otros documentos de carácter federal, que regulan el funcionamiento de los Laboratorios dedicados a la manufactura de medicamentos para uso humano, tendientes a normar los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas.

En México este marco regulatorio se encuentra definido por:

- Ley General de Salud. DOF 07-II-1984. Modificaciones: DOF 06-IX-1984, 23-VII-1986, 27-V-1987, 23-XII-1987, 18-II-1988, 14-VI-1991, 12-VII-1991, 07-V-1997, 26-V-2000, 31-V-2000, 05-I-2001, 04-VI-2002, 15-V-2003, 13-VI-2003, 19-VI-2003, 25-VI-2003, 30-VI-2003, 19-I-2004, 02-VI-2004, 20-VII-2004, 05-XI-2004, 18-I-2005, 24-II-2005, 07-VI-2005, 28-VI-2005, 26-XII-2005, 12-I-2006, 14-II-2006, 24-IV-2006, 25-V-2006, 06-VI-2006, 19-IX-2006, 18-I-2007, 09-V-2007, 19-VI-2007, 18-XII-2007.
- Decreto por el que se forma el artículo 260 de la ley general de salud, con relación a los responsables sanitarios en farmacias y boticas.
- Acuerdo mediante el cual se adscriben orgánicamente las unidades administrativas de la Secretaría de salud. DOF 03-II-2004.
- Reglamentos de insumos para la salud. DOF 04-II-1998. Modificaciones: DOF 19-IX-03, 02-I-2008.
- Decreto por el que se reforma el reglamento de insumos para la salud y el reglamento de la Ley General de Salud. DOF 09-IX-03.

- Lista de los psicotrópicos de los grupos II, III y IV a que se refiere el artículo 245 de la Ley General de salud. DOF 09-IX-1985. Cambios: 19-IX-1985, 09-III-1987, 24-X-1994, 26-VII-1995, 09-VII-1996.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad. DOF 04-V-2000.
- Decreto por el que se crea la Comisión Federal para la protección contra riesgos Sanitarios. DOF 05-VII-2001.
- Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y Comprimidos. DOF 26-XII-1997.
- Reglamento de la Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales Y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos. DOF 15-IX-1999.
- Reglamento interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. DOF 27-V 2003.
- Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, Que instituye el procedimiento por el cual se revisará, actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. DOF 17-VI-2010.
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

- Norma Oficial mexicana NOM-072-SSA-1993, Etiquetado de medicamentos. DOF 10-IV-2000.
- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. DOF 04-I-2006.
- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas Prácticas de Fabricación Para Fármacos. DOF 15-XI-2000.
- Norma Oficial Mexicana 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. DOF 17-XII-2001.
- Norma Oficial Mexicana 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.
- Acuerdo por el que se abroga el instructivo para la Estandarización de los Empaques de los Medicamentos del Sector Salud. DOF 25-IX-2002.
- Acuerdo que modifica los artículos segundo y tercero transitorios del diverso que abrogó el instructivo para la Estandarización de los Empaques de los medicamentos del Sector Salud. DOF 10-XI-2003.
- Acuerdo que establece las reglas de operación para la fijación o modificación de precios de los medicamentos o sus materias primas. DOF 10-V-1984. Modificación: DOF 02-IV-1985.

- Acuerdo número 141, por el que se determinan los establecimientos sujetos a aviso de funcionamiento. DOF 29-VII-1997.
- Acuerdo por el que se determina las cantidades o volúmenes de productos químicos esenciales, a partir de los cuales serán aplicables las disposiciones de la ley. DOF 27-IV-1998.
- Aviso por el que se dan a conocer los Formatos de los Trámites que aplica la Dirección General de Insumos para la Salud. DOF 28-VI-1999.
- Formato del informe de sospechas de reacciones adversas de medicamentos DOF 28-VI-1999.
- Acuerdo por el que se crea el Registro Único de Personas Acreditadas para realizar trámites ante la Secretaría de Salud. DOF 27-I-2000.
- Acuerdo que establece la clasificación y codificación de mercancías y productos cuya importación, exportación, internación o salida está sujeta a regulación sanitaria por parte de la Secretaría de Salud.
- Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza. DOF 15-XII-1999.
- Acuerdo por el que se determina la publicación de las solicitudes de registro sanitario de medicamentos y de los propios registros que otorga la Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la salud. DOF 15-X-2002.
- Acuerdo por el que se establece que las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud sólo deberán utilizar los insumos establecidos en el

cuadro básico para el primer nivel de atención médica y, para segundo y tercer nivel, el catálogo de insumo DOF 24-XII-2002.

- Acuerdo número 37 por lo que se crea la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

La Industria Farmacéutica Nacional no puede dejar de lado a las principales regulaciones mundiales por lo que se hace imprescindible el contemplar la regulación de países como Estados Unidos (FDA CFR 21), comunidad Económica como la Europea (EMA) y organismos mundiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>17</sup>.

Esto con el fin de ser un mercado altamente competitivo a nivel mundial.

#### **14. Procedimientos Normalizados de Operación**

La Industria Farmacéutica debe contar con documentos y procedimientos generales que constituyan un instrumento de ayuda esencial en la rastreabilidad de los procesos. Desde un punto de vista operativo, los procedimientos normalizados de operación (PNO's), constituyen una manera metódica y sistemática de establecer políticas y sistemas estandarizados para realizar tareas y operaciones relacionadas a todas las áreas del establecimiento. Los PNO's describen la forma en que deben realizarse las actividades relacionadas con la calidad del producto, por lo tanto, se debe contar con una serie de procedimientos específicos para cada actividad, el contenido mínimo se encuentra descrito en el Reglamento de insumos para la Salud.

ARTÍCULO 109. Los Establecimientos que se destinen al proceso de los medicamentos deberán contar con las áreas, instalaciones, servicios, equipos, y procedimientos normalizados de operación que se establezcan en las normas correspondientes.

Los almacenes de acondicionamiento de medicamentos o productos biológicos y de Remedios Herbolarios, deberán cumplir con los requisitos establecidos para las áreas y operaciones de acondicionamiento en las Normas correspondientes a Buenas Prácticas de Fabricación, a fin de evitar riesgos de contaminación cruzada entre productos.

ARTÍCULO 110. Los procedimientos normalizados de operación contendrán la siguiente información:

- I. El objetivo.
- II. El alcance.
- III. La responsabilidad.
- IV. El desarrollo del proceso.
- V. Las referencias bibliográficas.

ARTÍCULO 111. Los procedimientos a que se refiere el artículo anterior, se firmará por las personas que los elaboren, revisen y serán autorizados por el responsable sanitario; así mismo deberá contener un número secuencial que refleje las actualizaciones que se realicen, la fecha de emisión o de actualización y la de aplicación y cumplir con lo que establezca la Norma correspondiente.

Actualmente, las Buenas Prácticas de Fabricación, ponen mucho énfasis en la documentación mediante Procesos Normalizados de Operación, Ya que constituyen un medio para satisfacer los requerimientos regulatorios y parte integral, en conjunto con los formatos de registro, la base del sistema de calidad de la Industria Farmacéutica, debido a que sin la documentación apropiada es difícil demostrar que los métodos y controles usados para el almacenamiento, fabricación, acondicionamiento, distribución y control de los medicamentos son confiables.

## 15. Control de Cambios en el Sistema de Calidad

Todo Sistema de Calidad, debe asegurar la Reproducibilidad de sus procesos, esto con el fin de mantener en forma constante la Calidad requerida en la fabricación de los productos, esta reproducibilidad se logra mediante el establecimiento de procedimientos de operación, protocolos de fabricación, especificaciones de materiales, productos intermedios, a granel y terminados, validación de procesos, validación de limpieza, calificación de equipos, sistemas críticos y áreas de trabajo, no nada más durante la etapa de fabricación sino aun en la etapa del desarrollo del producto, esto realizando un círculo llamado ciclo de vida del producto, en el cual toda modificación a algo ya establecido altera de mayor o menor manera este ciclo y genera fallas dentro de este ciclo, por tal motivo para controlar estas modificaciones y realizar un análisis de riesgo sobre la modificación o cambio a alguna especificación, componente, documento, del ciclo de cada producto es necesario el ejecutar un control de cambios, el cual no es más que una herramienta mediante la cual, son establecidos:

- Los propósitos de la modificación.
- Las áreas que son afectadas por la modificación.
- Los requerimientos regulatorios que deben ser cubiertos para poder realizar el cambio.
- La documentación que será afectada.
- El plan de trabajo para ejecutar el cambio.
- El monitoreo o registro de los resultados una vez realizado el cambio.
- Conclusiones y cierre de los trabajos requeridos para la realización del cambio.

Con esta información, como mínimo se establece el impacto real que tendrá la ejecución de un cambio al ciclo de vida de algún producto o bien a la modificación

de alguna de las variables que hacen posible que el ciclo de vida de un producto sea reproducible<sup>18</sup>.

Al asegurar la ejecución de un control de cambios en cualquier modificación o cambio, logramos mantener el estado validado que debe guardar cada producto y por consiguiente mantener la calidad de los productos manufacturados, además de dar cumplimiento al marco regulatorio que controla el funcionamiento de la Industria Farmacéutica en México.

Para lograr esta ejecución se debe tener un Procedimiento Normalizado de Operación que describa la forma de ejecutar cualquier cambio, y un formato en el cual sea descrito el cambio propuesto.

## **16. Desviaciones en el sistema de calidad**

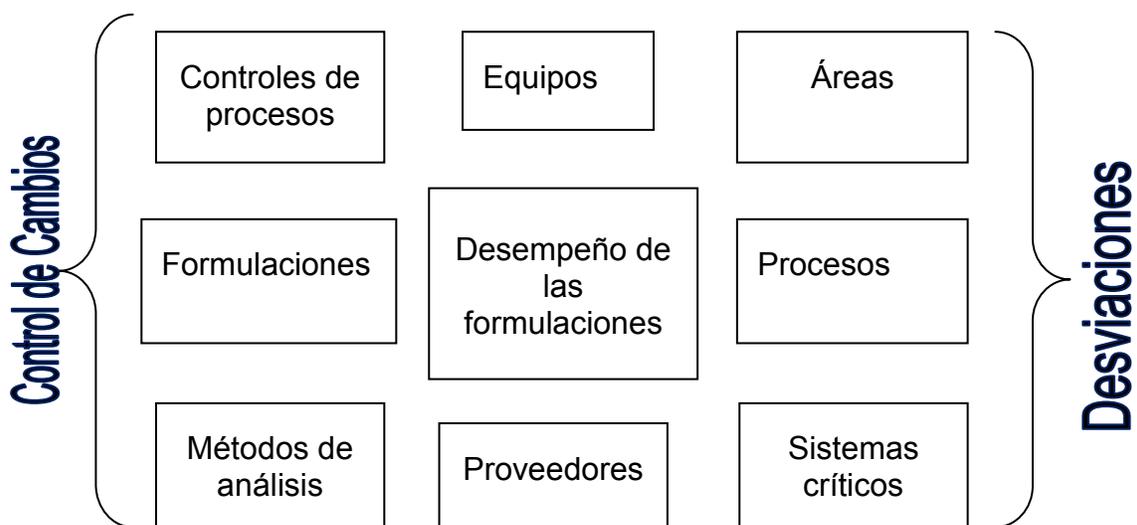
Con el fin de establecer la metodología de investigación y planes de acciones inmediatas y correctivas para cualquier no cumplimiento a un requisito preestablecido, el marco regulatorio nacional e internacional, establece que debe contar con un sistema de reporte denominado desviación en el que sean realizadas todas las investigaciones relacionadas con cualquier no cumplimiento a los requisitos previamente establecidos<sup>19</sup>.

El sistema de elaboración, seguimiento y control de desviaciones forma parte de la columna vertebral de todo sistema de calidad, es mediante las desviaciones y otros indicadores clave de calidad como se puede dar seguimiento al estado que guarda el sistema de calidad implementado, mediante el seguimiento y cierre de las desviaciones es como se van evitando errores recurrentes, permitiendo una madurez de dicho sistema.

Uno de los retos más importantes de los responsables de calidad, es dar la importancia y el valor real a cada desviación, ya que cada vez que ocurre algún no cumplimiento a lo establecido (re-trabajo, resultado fuera de especificación, no

seguimiento a los procedimientos, rendimientos fuera de especificación, etc.), es una área de oportunidad de mejora al sistema de calidad, por ello una correcta investigación con el fin de obtener la causa o raíz del problema conlleva a erradicar de fondo no de forma el problema, el plantear correctamente las acciones de contención para evitar que el problema crezca, implica un trabajo arduo donde todas las áreas involucradas deben participar en forma activa con el único fin de enriquecer al sistema de calidad, las acciones correctivas derivadas de la investigación, deben ser coherentes con el problema, por ello es conveniente que las acciones correctivas sean extrapoladas a otras áreas de la empresa o a procesos de similar forma de operación con el fin de realizar acciones preventivas en áreas donde pueda ocurrir el mismo problema<sup>20</sup>.

El esquema No.1 “Ciclo de Vida del Producto” observados como el Control de Cambios y el manejo de las desviaciones forma parte importante del denominado ciclo de vida del producto el cual está definido como todas las variables que afectan un producto desde su desarrollo hasta su fabricación y distribución y el control de cada una de estas variables empleando entre otros el control de cambios y las desviaciones nos permiten mantener la reproducibilidad del producto bajo los estándares de calidad establecidos<sup>21</sup>.



Esquema No 1 Ciclo de vida del producto

## **17. Sistema de Calidad en la Industria Farmacéutica Nacional**

Como parte de la Globalización y evolución de los mercados nacionales para con el exterior, han permitido una evolución favorable del sector farmacéutico nacional, impulsándolo a una compatibilidad global, estableciendo un marco regulatorio mucho más estricto y totalmente apegado a las Buenas Prácticas de Manufactura, las cuales son el principio básico del sistema de calidad de los Laboratorios Farmacéuticos, los cuales además de ser un negocio forman parte de las empresas socialmente responsables ya que de ellos depende la salud de la población mexicana y la de los países a los cuales México exporste, brindado de esta forma medicamentos de la más alta calidad y eficacia.

Y debido a que la calidad es medible se establecen diferentes indicadores de calidad, los cuales permiten mantener monitoreado el sistema de calidad de cada Laboratorio, permitiendo de esta manera generar una mejora continua en sus procesos.

El marco regulatorio, establece las normas con los requerimientos mínimos necesarios que deben cubrirse en su totalidad para poder elaborar medicamentos para uso humano, mantener un cumplimiento adecuado con la legislación sanitaria vigente.

Una norma la cual es la base del sistema de calidad de la Industria Farmacéutica nacional es la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

En ella se describen los requerimientos mínimos para asegurar una correcta operación en las plantas farmacéuticas nacionales, y es la base con la cual las autoridades sanitarias en México realizan las auditorias al cumplimiento del marco regulatorio nacional.

Pero debido al crecimiento de la Industria mexicana y a las cada vez más estrictas exigencias en cuanto a calidad de los medicamentos en el mercado global se refiere, las Industrias mexicanas además de adoptar el apego estricto a la normatividad nacional, se apegan a los marcos regulatorios de las principales entidades reguladoras a nivel mundial como son la FDA, la cual enmarca en su Código Federal de Regulaciones (CFR 21), los requisitos mínimos que debe cumplir un fabricante de medicamentos, otra entidad importante es la comunidad europea a través de sus reglas que gobiernan la producción de medicamentos en la unión europea (EMA) y por último la Organización Mundial de la Salud (OMS).

De esta forma se ven fortalecidos los sistemas de calidad de la Industria Farmacéutica Nacional y estos sistemas de calidad son vigilados y controlados por programas de aseguramiento de calidad, que además de tener dentro de sus actividades aquellas asociadas a los estudios de mercadotecnia, desarrollo del producto, proveedores, producción, inspección, pruebas y servicios al cliente, también desarrollan actividades claves que varían según la complejidad del establecimiento y del proceso.

Dichas actividades son las siguientes:

- Mejorar la calidad de los productos.
- Asegurar que todos los procesos de fabricación son robustos, usando técnicas de control de procesos.
- Preparación de estudios de validación de procesos y limpieza.
- Validación de software.
- Validación de métodos analíticos.
- Participación en el diseño de instalaciones.
- Establecimiento de estándares de aceptación.
- Interpretación de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- Capacitación del personal.

- Certificación y validación de proveedores.
- Conducción de auditorias.
- Revisión y aprobación de Procedimientos Normalizados de Operación.
- Conducción de investigación en desviaciones.
- Manejo y administraciones de controles de cambio.

Las especificaciones indicadas por las Buenas Prácticas de Manufactura para las características de un sistema de calidad, representan la parte medular para asegurar la calidad total del producto, apoyándose de manera importante en la documentación y procedimientos generales para la mejora continua del sistema de calidad, así mismo, la disminución de desviaciones y ejecución correcta de controles de cambio.

## **18. Control de Cambios en el Marco regulatorio Nacional e Internacional**

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, indica en su Capítulo 15, que debe existir un sistema de control de cambios que impartan a la fabricación y calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

Con este apartado, la regulación mexicana exige que se establezca el sistema de control de cambios, por lo que al apegarse a esta norma y complementarla con lo descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8a Edición titulado: “Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario” en su Capítulo 6, donde indica el nivel de complejidad de cada cambio a realizar, establece puntualmente los requisitos mínimos a cubrir y la forma de documentar cualquier cambio que pueda ocurrir al producto, a las áreas, equipos, proveedores y procesos.

La administración de drogas y medicamentos (FDA), indica que el control de cambios es un concepto bien conocido por las Buenas Prácticas de Manufactura, enfocado al manejo de cambios para prevenir consecuencias involuntarias.

Las actividades efectivas del control de cambios son componentes clave de cualquier sistema de calidad, enfocado principalmente a la mejora continua.

La Comisión Europea en su marco legislativo indica: existirán procedimientos escritos para describir las acciones que deben realizar si se propone un cambio en una materia prima, el componente de un producto, un equipo del proceso, el entorno (o la instalación) de fabricación, el método de producción o ensayo, o cualquier otro cambio que pueda afectar a la calidad del producto o a la posibilidad de reproducción del proceso. Los procedimientos de control de cambios, garantizarán que se generan datos justificativos suficientes para demostrar que el proceso revisado dará como resultado un producto de la calidad deseada, de acuerdo con las especificaciones aprobadas.

Todos los cambios que puedan influir en la calidad o la posibilidad de reproducción del proceso se solicitarán, documentarán y aceptarán formalmente. Se evaluará y se hará un análisis de riesgo de los posibles efectos que sobre el producto originaría un cambio de instalaciones, sistemas o equipos. Deberán determinarse la necesidad de una nueva calificación y revalidación, y la amplitud de las mismas.

La OMS en su informe Técnico 32 1999 de Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes indica que: Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura contribuyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPM tienen

por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causado por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases).

El texto de las BPM exige: se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.

Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad de proceso.

De esta forma encontramos que las principales entidades regulatorias a nivel mundial requieren que el control de cambios sea un sistema obligado, documentado, multidisciplinario y enfocado a la calidad del producto.

## **19. Desviaciones en el Marco regulatorio Nacional e Internacional**

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos indica en su capítulo: 11. Que los encargados de producción y del área de calidad deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de producción y definir las acciones conducentes.

Debe existir un sistema que asegure que todas las desviaciones o no conformidades a: especificaciones, procedimientos y métodos de análisis, sean investigadas, evaluadas y documentadas. Los resultados analíticos fuera de especificaciones confirmados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) indica lo siguiente: un componente clave en cualquier sistema de calidad es el manejo de desviaciones o no conformidades. La investigación, conclusión, y seguimiento debe ser documentado, para asegurar que los productos están conforme a los requerimientos y expectativas.

Las discrepancias deben ser detectadas durante cualquier momento del proceso o durante las actividades de control de calidad.

La Comisión Europea en su marco legislativo indica: cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos debe ser evitada tanto como sea posible, cuando una desviación ocurra, ésta debe ser aprobada por escrito por una persona competente quien debe involucrar al departamento de control de calidad.

Cualquier desviación de los rendimientos esperados debe ser debidamente registrada e investigada.

Una revisión de todas las desviaciones significantes, no conformidades deben ser investigadas y la efectividad de las acciones correctivas y preventivas resultantes deben ser documentadas.

La OMS indica en su informe 32: Deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores), que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.

Siempre que sea posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, ésta debe ser aprobada por escrito por la persona asignada, con participación del departamento de control de calidad, cuando sea apropiado.

Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

Con esta información podemos concluir que las principales entidades regulatorias solicitan que las desviaciones deben ser documentadas, investigadas, así mismo contener acciones correctivas y además ser evaluadas.

## **20. Devoluciones y quejas**

No está permitido la recuperación, retrabajo o reproceso del producto devuelto y debe existir un procedimiento para su control, que indique, que debe ponerse en retención temporal/cuarentena y ser evaluado por unidades de calidad para determinar si debe liberarse, reacondicionarse o destruirse.

## **21. Retiro del producto del mercado**

Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva en el caso de alerta sanitaria y para productos que se sabe o se sospecha que están fuera de especificaciones.

## **22. Buenas Prácticas de Documentación**

La finalidad de cumplir con las Buenas Prácticas de Documentación es definir un sistema de control para prevenir anomalía en los documentos, lo cual va a permitir la investigación y la rastreabilidad de los productos.

El sistema de documentación tiene la capacidad de reconstruir la historia de un lote de producto, así como también el uso y la disposición de las materias primas, materiales de acondicionamiento, producto intermedio y producto terminado.

La documentación demuestra que la materia prima utilizada para la elaboración de los productos estuvo bajo estricto control de calidad.

La aplicación del sistema de documentación adecuado refleja mejoras en la organización de los documentos, reducción de esfuerzos para el cumplimiento

regulatorio, capacitación extendida en cascada, mejoras en eficiencia y productividad y mejora en el proceso de rastreabilidad.

La documentación muestra que las empresas y empleados en cada una de sus posiciones, cuentan con un entrenamiento adecuado en los registros que les apliquen.

La documentación es de primordial importancia ya que debe estar por escrito y sin errores todas las especificaciones, fórmulas, procedimientos, técnicas analíticas, instrucciones de trabajo y registros.

La documentación es el principal elemento que sirve de evidencia de auditoria para cualquier sistema documental y por consecuencia, el sistema de calidad sigue siendo elemento de primera línea durante una inspección sanitaria.

## **22.1. Recomendaciones generales**

1) Todos los documentos deben ser escritos en español, en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión.

2) Todos los documentos maestros y operativos deben ser autorizados por el responsable sanitario.

3) Todos los documentos maestros deben incluir: título, tipo de documento, paginación, fecha de emisión, nombre, firma en manuscrito y posición dentro de la empresa de las personas que elaboraron, revisaron y autorizaron el documento.

4) Los documentos destinados al registro de datos durante el proceso deben ser diseñados con suficiente espacio para los datos que se habrán de registrar.

5) Designar un color de tinta para realizar todos los registros tales como: firma en manuscritos, horas, fechas, cálculos, gráficas.

6) No se permite corrector líquido, marcador, lápiz, notas auto adheribles en cualquier documento o registro generado durante el surtido, fabricación, acondicionamiento y/o análisis de un producto.

7) Se debe de contar con libretas o bitácoras de trabajo.

8) Registrar todas las actividades en forma legible con firma abreviada, firma en manuscrito, y fecha inmediatamente después de su ejecución. El uso de números romanos no se permite debido a las confusiones que puede generar, dado que existe la posibilidad de confundirse con las letras.

9) Los registros deben hacerse en el momento en el que se esté llevando acabo la operación de tal manera que todas las actividades significativas relativas a la fabricación de un producto se puedan rastrear cuando sea requerido.

## **22.2. Niveles de sistema de documentación**

De acuerdo a estándares internacionales, generalmente el sistema de documentación se clasifica en cinco niveles.

Nivel 1. Documentos legales. (El debe)

Son documentos que provienen de una fuente externa a la empresa, y en los cuales la empresa no puede intervenir en su desarrollo o criterios. Se derivan principalmente de aspectos regulatorios. Se utilizan como base para documentos de otros niveles, entre ellos se encuentran:

- Leyes.
- Reglamentos.

- Farmacopeas.
- Normas.
- Directivas.
- Resoluciones.
- Guías.
- Decretos.
- Acuerdos.
- Reportes técnicos.

#### Nivel 2. Documentos maestros. (El por qué)

Documento de máximo nivel cuyo contenido depende de los criterios de la empresa y generalmente engloban las políticas y estrategias principalmente de alta dirección. Sirven de datos para la generación de documentos de niveles más bajos, entre ellos se encuentran:

- Expediente maestro de planta.
- Manual de calidad.
- Plan maestro de validación.
- Planes de calidad.

#### Nivel 3. Procedimientos. (El quién, qué y cuándo)

Documentos más específicos por área o departamento que desglosan actividades generales que en ella se realizan. Establecen sistemas organizacionales e interdepartamentales.

Incluyen:

- Procedimiento normalizado de operación.

- Protocolos.
- Especificaciones.
- Programas de mantenimiento.
- Programas de calibración.
- Descripciones de puesto.

#### Nivel 4. Instructivos. (El cómo)

Documentos más específicos que el nivel 3, que generalmente incluyen actividades sencillas y puntuales dirigidas en su mayoría a nivel operario. No requieren de cálculos complejos. Entre ellos se encuentran:

- Instructivos.
- Guías de trabajo.
- Instrucciones.
- Lineamientos.
- Listas de verificación.

#### Nivel 5. Registros. (La evidencia de realización)

Documentos derivados como resultado de la ejecución de las actividades indicadas en los documentos de los niveles anteriores. Reflejan las situaciones día a día. Entre ellos se puede mencionar:

- Bitácoras.
- Certificados.
- Etiquetas.
- Historiales de producción de cada lote.

## 22.3. Estructura del sistema de documentación

Teniendo en cuenta las nuevas tendencias bajo el enfoque sistémico, la parte documental se considera uno de los sistemas fundamentales que apoyan al sistema de calidad.

Como todo sistema, debe contar con una estructura sólida, que asegure no solo su comprensión, sino también su aplicación, seguimiento y efectividad.

Elementos mínimos del sistema de documentación:

- Planeación de la estructura de la documentación.
- Evaluación de los recursos.
- Establecimiento o mejora del sistema de calidad.
- Demostración del cumplimiento del sistema de calidad.

Es importante considerar:

- Si se utilizaran medios electrónicos para la elaboración, revisión, aprobación y control de documentos.
- El número de productos y procesos que se tiene en la empresa.
- Que se considere en el diseño del sistema las diferentes regulaciones aplicables a las buenas prácticas de fabricación.
- Que se establezca el flujo de la documentación.
- Tener documentos bien realizados.
- Nunca asumir que el trabajo se ha terminado, si la documentación no se ha completado y está correcta.
- No documentar el trabajo realizado por otra persona.
- Cada miembro de la organización debe conocer sus responsabilidades.

### **III. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Proporcionar información de interés a través de una investigación bibliográfica para el aseguramiento de la calidad de los medicamentos de forma sólida en la Industria Farmacéutica, los conceptos que se deriven de ella, ayuden a una mejor proyección y proporcione las herramientas necesarias para su aplicación y garantizar dicho aseguramiento.

### **IV. OBJETIVO**

Proporcionar la información que asegure la calidad de los medicamentos de forma farmacéutica sólida en la Industria Farmacéutica.

### **V. METODOLOGÍA**

Investigar mediante una revisión bibliográfica, información para el aseguramiento de la calidad de medicamentos en forma sólida en la Industria Farmacéutica.

## **VI. DISCUSIÓN**

El programa de aseguramiento de la calidad en la Industria Farmacéutica abarca diferentes puntos uno de ellos es la materia prima considerado el más importante; debe cubrir el control de todo lo relacionado a ésta, desde su solicitud hasta su aprobación o rechazo, para asegurar que cumple con las especificaciones lo cual es indispensable para la calidad del producto final.

El cuidado en la calidad de la materia prima evitará problemas al utilizarlas en otras áreas, y al final del proceso evitaremos que haya medicamentos fuera de especificaciones.

Con el fin de asegurar la calidad de los productos terminados, la gestión de la calidad de las materias primas comienza por los proveedores, solo se deben utilizar proveedores aprobados, que han demostrado su disposición a suministrar un producto que cumple con las especificaciones. Además los proveedores que suministran las materias primas deben tener el estatus de proveedores preferidos o certificados. Para ello cumplir el requisito de auditorias formales de control de calidad.

Para el aseguramiento de la calidad de las materias primas que se reciben, se utilizan procedimientos establecidos que deben cumplirse desde su ingreso, como son: el método de muestreo, la frecuencia de los análisis, los métodos de análisis. La gerencia de control de calidad debe seguir cuidadosamente la evolución de estos resultados, con el fin de identificar las tendencias o posibles cambios en las propiedades de las materias primas.

Es muy importante verificar la integridad, el aspecto y el etiquetado de los envases; después las materias primas se registran y se consideran “en cuarentena” hasta su conformidad definitiva o rechazo. Los análisis físicos y

microbiológicos deben ser realizados por personas capacitadas en el área, que cumpla con Buenas Prácticas de Laboratorio.

Todos los procedimientos de análisis deben llevarse a cabo conforme indiquen los PNO que, desde luego, deben estar revisados y actualizados.

Para el aseguramiento de la calidad, es importante que todo lo que se realice en el área de control de calidad esté documentado; deben recabarse y conservarse los certificados de las materias primas, registros de los análisis de las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas, los documentos de recepción de las materias primas y de liberación. Debe haber registros del mantenimiento, calibración, verificación y, en su caso, reparación de todos los equipos e instrumentos de medición utilizados. También, deben documentarse ampliamente las investigaciones que se hagan en caso de no-conformidades, rechazos u otros problemas y/o acciones correctivas.

Los certificados de análisis deben realizarse en hojas membretadas y debe firmarlos el responsable sanitario. Esta documentación debe conservarse y, además analizarse con frecuencia para mantener claro el panorama de las características y tendencias de la materia prima que se recibe en la empresa.

## **VII. CONCLUSIONES**

La gestión de la calidad es responsabilidad de todas las personas que laboran en la Industria Farmacéutica, pero principalmente del área de Control de Calidad.

Garantizar que la calidad constituye una operación fundamental y un punto crítico en el proceso de fabricación de los medicamentos. Si las materias primas no cumplen con las especificaciones, difícilmente lo harán los productos, y se habrá desperdiciado todo el trabajo de producción.

Con un programa de Aseguramiento de la Calidad se puede tener la confiabilidad necesaria para elaborar medicamentos seguros y eficaces para los seres humanos.

La responsabilidad de aplicación de Aseguramiento de la Calidad recae sobre todo en el personal (técnico y/o auxiliar) que participa en las operaciones que las involucran, desde el levantamiento de pedidos, hasta su utilización adecuada, pasando por la recepción, el control de conformidad y el almacenamiento de materias primas.

## VIII REFERENCIAS

1. Escalante Vázquez, E. J. Análisis y Mejoramiento de la Calidad. México: Editorial Limusa, 2006.
2. Sosa Pulido D. Un modelo de calidad total para empresas. México: Editorial Limusa, 2006.
3. Summers D. Administración de la calidad. México: Editorial Pearson-Educación, 2006.
4. Secretaria de salud, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, "Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicado a la fabricación de medicamentos".
5. Instituto Mexicano de Normalización y Certificación A.C, Norma NMX-CC-9001-IMNC-2000/ISO 9001/2000 "Sistemas de Gestión de la Calidad-Requisitos". Secretaria de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998.
6. Palacios Blanco J.L. Administración de la Calidad. México: Editorial Trillas, 2006.
7. Evans, J.R. linsay W.M. Administración y Control de la Calidad. 6a ed. México: Editorial International thomson, 2005.
8. Grazal J.G. Lee J. Y. Comparative Analisis and Interpretations Pharmaceutical Technology. Product Annual/Quality Review. US-EU 2008.
9. DeMerlis C, Godring J.M. Schoneker D. R. New Excipient Evaluation Procedure Pharmaceutical Technology 12a ed. 2008.
10. Pimenta AM, Montenegro MCBSM, Araujo AN, Aplicacion of Sequential Injection Analysis to Pharmaceutical Analysis. Calatayud: Editorial Journal of Pharm. And Biomedical Analisis, 2006.
11. Sim JD, jun G, Toida T, Choi SY, Chang SY, Linhard R, Kim YS, Quantitative Analysis of Chondroitin Sulfate in raw Materials, Ophthalmic Solutions, soft Capsules and Liquid Preparations. Editorial Journal of chromatography Kim 2005.
12. Green RL, Brown CD, Raw-Material Authentication Using a Handheld Raman Spectrometer. Pharmaceutical technology; 2008.

13. Schumacer W, Pharmaceutical Quality Systems. Interpham Press. EUA: Editorial O. Schmidt. Denver Colorado, 2001.
14. Van Arnum P, Measuring Exipient-Market Growth. Pharmaceutical technology 13a ed. 2008.
15. Taylor P, pharmaceutical Exipientes: The View From the EU: Pharmaceutical Technology. 12a, 2008.
16. Munro-Faure L, "La calidad Total en Acción", España: Edit. Finalcial Times, 1994.
17. Secretaria de Salud, Farmacopea de lo Estados Unidos Mexicanos, México: FEUM 2009.
18. Sydney H, Willing; Murria M, Tuckerman, William S, Hitchings IV, "Good Manufacturing Practice For Pharmaceuticals", USA: Edit, Marcel Dekker, INC, 1982.
19. John E, Snyder. Corrective and Preventive Actions: Planning to Achieve Sustainable GMP Compliance, Journal of GXP Compliance, 2002.
20. Kevin O'Donnell, Anne Greene, A Risk Management Solution Designed To Facilitate Risk-Based Qualification, Validation, And Change Control Activities Within GMP and Fharmaceutical Regulatory Compliance Environments in the EU, Journal of GXP Compliance, 2006.
21. Eldon Henson, conducting Effective Annual Product RevieWs, , Journal of GXP Compliance, 2002.
22. CFR 21 (code of federal regulations), title 21; partes 58,210,211 y 820.
23. European Commission Guide to Good Manufacturing Practice Annex 15, Qualification and validation, July 2001.
24. Final Version of annex 15 to the EU guide to good Manufacturing practice, 2001; European Commission, Brussels.
25. Juran JM, "Quality Control Handbook", 3<sup>a</sup> ed, USA: Edit. McGraw-Hill, 1995.
26. Kevin O'Donnell, Anne Greene, Failure Modes: simple strategies for Improving Qualitative Quality Risk Management Exercises During Qualification, Validation, And Change control Activities, Journal of Validation Technology, Vol.13, 2007.
27. Lee JYm, Documentation requirements for preapproval inspections, Pharmaceutical technology, 1993.

28. Ley General de Salud, Estados Unidos Mexicanos, Última Reforma DOF 19-06-07.
29. Lock D, Smith DJ, "Como Gerenciar la Calidad Total", Edit. Legis, Colombia, 1990.
30. WHO Technical Report Series WHO EXPERT COMMITTEE ON ESPECIFICATINS FOR PHARMACEUTICALS PREPARATIOS Trirty-seventh Report Geneva 2003
31. Aplicación del "Suplemento para Establecimientos Dedicados a la venta y Suministro de Medicamentos y demas Insumos para la Salud"

## **NORMAS**

1. FDA/CDER. 1996. Code of Federal Regulations. Title 21. Part 210. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs. Food and drug Administration, USA.
2. FDA/CDER. 1996. Code of Federal Regulations. Title 21. Part 211 Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals. Food and Drug Administration, USA.
3. Secretaria de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, "Buenas prácticas de fabricación para fármacos".
4. Norma Oficial Mexicana NO-008-SCFI-2003. Sistema General de Unidades de Medida.
5. Guía de Buenas Prácticas de Documentación, primera edición, Monografía Técnica No. 13 México 1999.
6. Reglamento de insumos para la salud DOF de 1998.
7. Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, Que instituye el procedimiento por el cual se revisará, actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. DOF 17-VI-2010.
8. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
9. Norma Oficial mexicana NOM-072-SSA-1993, Etiquetado de medicamentos. DOF 10-IV-2000.

10. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. DOF 04-I-2006.
11. Norma Oficial Mexicana 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. DOF 17-XII-2001.
12. Norma Oficial Mexicana 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.