



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



---

FACULTAD DE QUIMICA  
"DESPEJE DE LA LINEA DE ACONDICIONAMIENTO DE  
TABLETAS"

TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS DE EDUCACION  
CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGICA**

P R E S E N T A

**Cristina Sánchez Velázquez**

**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## **JURADO ASIGNADO**

PRESIDENTE:

“MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS”

VOCAL:

“MARIA EUGENIA IVETTE GOMEZ SANCHEZ”

SECRETARIO:

“RAUL LUGO VILLEGAS”

1er. SUPLENTE:

“EDUARDO JIMENEZ LEYVA”

2do. SUPLENTE:

“JORGE RAFAEL MARTINEZ PENICHE”

## **FACULTAD DE QUIMICA**

ASESOR:

---

MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SUSTENTANTE:

---

CRISTINA SANCHEZ VELAZQUEZ

## **AGRADECIMIENTOS**

Dios gracias por cada una de las bendiciones y pruebas a las cuales me has enfrentado durante mi vida las valoro sinceramente.

Las situaciones más difíciles y fuertes las viví en mi trayectoria en la facultad de Química, doy gracias a eso porque la institución a parte de formarme profesionalmente me enseñó que si se desea algo hay que trabajar arduamente para lograr un fin aun en la adversidad. Trabajo es la palabra clave

A mi tía quien ya no está conmigo pero toda la vida la recordare con mucho amor ya que fue la primera que confió en este sueño que hoy está a punto de lograrse.

A mi Papá por su apoyo incondicional por enseñarme que día a día hay que trabajar para lograr lo que uno quiere.

A mi Mamá por todo su apoyo y confianza. Por el sacrificio de compartir conmigo esta etapa de mi vida y por esperarme a concluirla.

A ti Adis por la fuerza que me dabas, ya que fuiste esa fortaleza que me mantuvo firme cuando sentía que ya no podía.

A mis hermanos por estar conmigo en todo momento.

A mi tío Juan a quien tanto quiero gracias por los valores que me enseñaste.

A ti que sin dudarlo me diste tu apoyo incondicional en todo momento y que nunca me dejaste sola.

A Usted Profesora Alpizar porque la admiro y la respeto por su gran conocimiento y experiencia en el campo, por su confianza, por sus consejos y por todo el apoyo. Por aceptar trabajar conmigo en este proyecto.

A mis sinodales por su valioso tiempo que me ofrecieron en este trabajo.

A mis sobrinos les dedico este esfuerzo para que en su futuro no dejen de formarse académicamente ya que es una de las riquezas más grandes y la experiencia más hermosa que nos encamina a trascender y dejar una pequeña huella en la vida.

## ÍNDICE

OBJETIVO.....	01
INTRODUCCIÓN.....	02
INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA.....	03
ACONDICIONAMIENTO DE LOS PRODUCTOS.....	09
MATERIALES PARA ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO.....	15
MATERIALES PARA ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO.....	20
DESPEJE DE LÍNEA DE ACONDICIONAMIENTO DE TABLETAS.....	22
DISCUSION.....	33
CONCLUSION.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	35

## “DESPEJE DE LA LINEA DE ACONDICIONAMIENTO DE TABLETAS”

### **OBJETIVO**

Describir el procedimiento a seguir para el despeje de la línea de acondicionamiento de Formas Farmacéuticas Solidas; tabletas, mediante el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación para asegurar la calidad de los medicamentos.

## **INTRODUCCION**

La industria farmacéutica es reconocida a nivel mundial como una de las industrias más reguladas dada su repercusión en la salud de la población. Por lo anterior la salud es un factor fundamental para el bienestar y desarrollo social de la comunidad por lo que corresponde a la Secretaría de Salud establecer los requisitos mínimos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación de fármacos para garantizar la calidad de los mismos ya que son la base en la fabricación de medicamentos.

Las Buenas Prácticas de Fabricación son un conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. Por lo anterior se requiere un estricto control del personal, equipos, instalaciones, documentación, materiales, así como de todas las etapas del proceso de fabricación en este caso particular nos enfocaremos a la etapa final de la forma farmacéutica tabletas, es decir, el despeje de línea de su acondicionamiento.<sup>(1)</sup>

Para la industria farmacéutica en cada línea o área solo se podrá trabajar con un lote determinado que es la cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad. <sup>(1)</sup>

Antes de iniciar el acondicionamiento de un lote se debe realizar un despeje de línea o área en las que se inspeccione que las instrucciones relacionadas con las operaciones involucradas se cumplan para que tanto el equipo como el área se encuentren limpios y libres de posible contaminación tales como; materiales de empaque, documentos, identificaciones, granel del producto anterior, es decir, todo aquello que no pertenezca al lote a procesar. Parte del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación es la documentación ya que es la principal evidencia para demostrar que se están llevando a cabo todas las actividades correspondientes y a su vez avala el cumplimiento que garantice la calidad de los productos que se liberan al mercado.

## **INFORMACION GENERAL SOBRE EL TEMA**

Es incuestionable que la salud es un requisito primordial para lograr el bienestar de la sociedad. No puede haber desarrollo económico pleno, ni disfrute de la libertad en su significado más amplio, sino se tiene salud.

Para obtener y mantener la salud son indispensables diversas circunstancias, entre ellas la disposición oportuna de medicamentos eficaces, seguros y de calidad.

Por lo que un medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. <sup>(6)</sup>

Todos los medicamentos están elaborados a partir de un fármaco que es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tiene actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento por lo que esta materia prima será una sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos. <sup>(6)</sup>

Además del fármaco los medicamentos incluyen sustancias neutras que sirven de conductores del fármaco denominados aditivos que son toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

Existen diferentes tipos de medicamentos, por lo tanto, también diferentes clasificaciones: <sup>(6)</sup>

**Por su forma de preparación en:**

- I. Magistrales: Cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico.
- II. Oficinales: 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.

**Por su naturaleza:**

- I. Alopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, 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 tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo con 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: Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional.

Los medicamentos para su uso y comercialización, serán identificados por sus denominaciones tanto **genérica** obligatorios, como la **distintiva** no podrá incluirse clara o veladamente la composición del medicamento o su acción terapéutica. Tampoco indicaciones en relación con enfermedades, síndromes, síntomas, ni aquéllas que recuerden datos anatómicos o fenómenos fisiológicos, excepto en vacunas y productos biológicos., compuesta por dos o más palabras, éstas deberán figurar en el mismo renglón o a renglón seguido con el mismo tamaño de letra. (6)

Las disposiciones reglamentarias determinarán la forma en la que las denominaciones señaladas deberán usarse en la prescripción, publicidad, etiquetado y en cualquier otra referencia.

Todos los medicamentos, una vez que han sido elaborados, deben ser sometidos a una serie de etapas conocidas como operaciones de acondicionamiento, para que puedan llegar al usuario en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia. Este envasado de medicamentos se hace totalmente imprescindible ya que se posibilita su identificación, manipulación, transporte, distribución, almacenamiento, dispensación y utilización. Todo esto hace que en general, la decisión que adopte una industria farmacéutica sobre la calidad de un envase y empaque no sea tomada con un criterio de abaratamiento de costos sino adoptando cualquier medida que aumente la seguridad de conservación.

Los envases farmacéuticos son los materiales utilizados para contener el medicamento. Como es sabido los productos farmacéuticos requieren de cuidados y consideraciones especiales, debido a la naturaleza química, física biológica y microbiológica de los mismos. Los envases tienen diversos usos protección, información, identificación, transporte, dosificación.

Existe un gran número de envases farmacéuticos desde frascos, viales, ampollas, blíster, tubos de plástico, metal o sobres.

El proceso de empaquetado para medicamentos es conocido como  **acondicionamiento**  y es específico para cada forma farmacéutica, inclusive para cada principio activo o marca, por ejemplo las tabletas pueden ser empaquetadas en blíster o en frascos, lo cual depende de la estrategia de mercadotecnia de cada laboratorio o de la estabilidad del principio activo.

De forma general se puede decir que los envases farmacéuticos se dividen en:

Envase primario. Es aquel que tiene contacto directo con el medicamento. (1, 2)

Envase secundario. A los componentes que forman parte del envase en el cual se comercializa el medicamento y no están en contacto directo con él. (1, 2)

Envase colectivo. Al envase que contiene una cantidad definida de envases de un solo producto del mismo lote. (1, 2)

La clasificación en función de las distintas *formas farmacéuticas* suele relacionarse principalmente con el estado físico de las mismas y su vía de administración como se muestra en el siguiente diagrama.

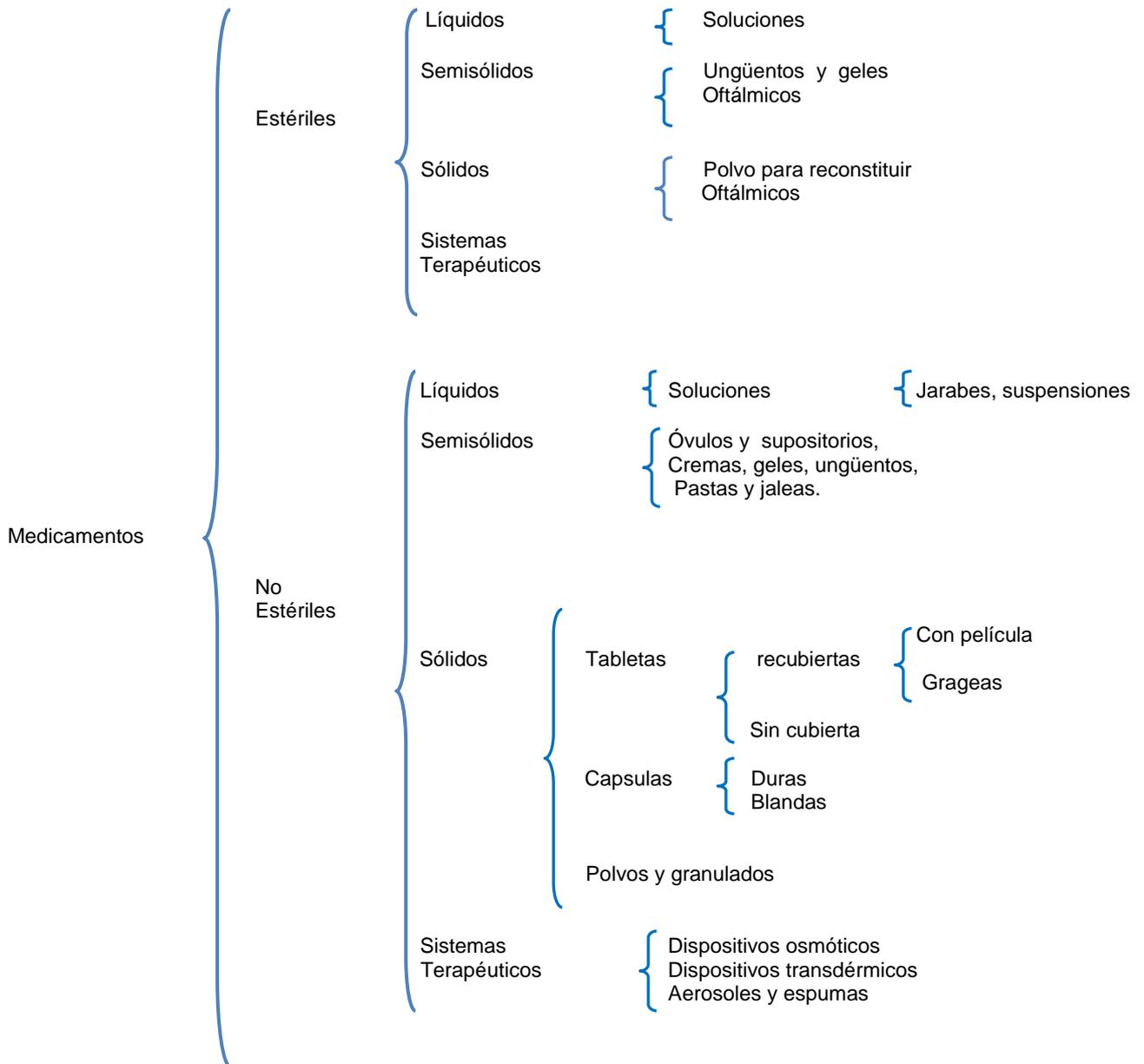


Diagrama 1. Clasificación de formas farmacéuticas. (5)

En la siguiente tabla se presenta la clasificación de las principales formas farmacéuticas disponibles en el mercado en función de la vía de administración y su estado físico, asociando a dichas formas el tipo de envases que utilizan.

VIA DE ADMINISTRACION	ESTADO FISICO	PRINCIPALES FORMAS FARMACEUTICAS	PRINCIPALES TIPOS DE ENVASES ASOCIADO
ORAL	FORMAS LIQUIDAS	Jarabes	Frascos de plastico y vidrio
		Soluciones, suspensiones y similares	Ampolletas, frascos de plastico, frascos de vidrio y sobres.
	FORMAS SOLIDAS	Capsulas, comprimidos, grageas, tabletas.	Blister y strip
		Polvos y granulados	Blister, strip y sobre
RECTAL	FORMAS LIQUIDAS	Soluciones, suspensiones o similares	Tubos
	FORMAS SEMISOLIDAS	Supositorios, pomadas, cremas, geles o similares	Tubos y laminas selladas
TOPÍCA	FORMAS LIQUIDAS	Soluciones, suspensiones o similares	Aerosoles, nebulizadores, frascos de plastico, pulverizadores y sprays
	FORMAS SEMISOLIDAS	Pomadas, cremas, geles	Aerosoles, nebulizadores, frascos de plastico, pulverizadores y sprays
	FORMAS SOLIDAS	Parches transdermicos	Sobres
		Polvos	Frascos de plastico
VAGINAL	FORMAS LIQUIDAS	Soluciones, suspensiones o similares	Jeringas precargadas
	FORMAS SEMISOLIDAS	Pomadas, cremas, geles	Tubos
	FORMAS SOLIDAS	Ovulos, comprimidos	Laminas selladas
OFTALMICA	FORMAS LIQUIDAS	Soluciones, suspensiones o similares	Frascos de plastico
	FORMAS SEMISOLIDAS	Pomadas, cremas, geles	Frascos de plastico, tubos
TOPICA INTRACAVITARIA	FORMAS LIQUIDAS	Soluciones, suspensiones o similares	Aerosoles, nebulizadores, frascos de plastico, pulverizadores y sprays
	FORMAS SEMISOLIDAS	Pomadas, cremas, geles	Tubos
INHALATORIA	FORMAS GASEOSAS	Gases	Inhaladores
	FORMAS LIQUIDAS	Soluciones, suspensiones o similares	
	FORMAS SOLIDAS	Polvos	
PARENTERAL	FORMAS LIQUIDAS	Soluciones, suspensiones o similares	Ampolletas, bolsas, jeringas precargadas y viales
	FORMAS SOLIDAS	Polvos, liofilizados	Jeringas precargadas y viales

Tabla 1 Clasificación de formas farmacéuticas de acuerdo a su vía de administración, estado físico y tipos de envase. (7)

## ACONDICIONAMIENTO DE LOS PRODUCTOS

Envasado se refiere a la secuencia de operaciones por la cual una forma farmacéutica es colocada en su envase primario. Un Envase primario son elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el fármaco o el medicamento por ejemplo un blíster, un frasco, etc. Podemos decir, por tanto, que tras la aplicación de ciertas operaciones o procesos sobre las formulaciones de fármacos y aditivos obtenemos productos intermedios que reciben el nombre de productos a granel dentro de su envase primario.



Imagen 1. Cápsula de gelatina dura, producto a granel.



Imagen 2. Tabletas en frasco, envase primario.

El envase primario debe estar diseñado para permitir la salida del contenido de manera apropiada para el empleo al que esté destinado. El cierre, si existiera, también ha de ser considerado parte integrante del envase primario. El acondicionamiento primario tiene que cumplir una serie de características generales no debe reaccionar con el preparado, no tiene que ceder ningún componente al medicamento, no debe afectar a la identidad, estabilidad, seguridad, potencia o calidad del medicamento, proporcionar protección adecuada frente a los agentes externos que puedan deteriorar o contaminar el medicamento durante todo su período de almacenamiento y utilización.

**Envase secundario** (materiales de acondicionamiento), a los elementos o componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y no están en contacto directo con él. Básicamente, consiste en colocar el producto envasado en una caja individual.



Imagen 3. Envase secundario

De forma general, el acondicionamiento del producto proporciona protección frente a agentes externos de tipo mecánico, ambiental biológico, etc., además de garantizar su inviolabilidad. También proporciona identificación e información tanto al paciente como al personal sanitario.

La función de un acondicionamiento se pueden clasificar en:

- **Protección**
- **Información**

La protección es el factor que incide sobre la estabilidad del propio medicamento. Por lo anterior existen diferentes tipos de riesgos que pueden sufrir los medicamentos que se pueden evitar con un acondicionamiento correcto:

a. Riesgos de tipo físico o mecánico

Pueden ser los golpes, caídas, presiones, etc. Inicialmente la caja individual de cartón que constituye el acondicionamiento secundario puede servir como elemento de protección para el acondicionamiento primario. En algunas ocasiones, el acondicionamiento primario es demasiado frágil (ampolletas de vidrio), por lo que pueden incorporarse determinados elementos de sujeción que eviten el movimiento de los envases primarios.

De cualquier modo, la mejor protección frente a los riesgos de tipo mecánico se basa en una cuidadosa manipulación del medicamento desde que sale de las líneas de producción hasta que llega al lugar de la dispensación.

b. Riesgos de tipo ambiental

- **Humedad:** El vapor o el líquido, puede producir daños de tipo físico (ablandamiento, endurecimiento, etc.) o de tipo químico (efervescencia, hidrólisis). De cualquier modo, aunque el envase esté compuesto de materiales impermeables, es necesario asegurar el cierre de lo contrario 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 degradativas, la 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 sufran fotodegradación. Además, algunos materiales pueden experimentar cambios en su coloración: amarillenta, pérdida de brillo o intensidad de color, etc. Para evitar esto, se utilizan materiales opacos o resistentes a las radiaciones, tanto en el acondicionamiento primario como en el secundario.
- **Gases atmosféricos:** El oxígeno es el que más problemas puede plantear, puesto que favorece la oxidación de ciertas sustancias.
- **Protección Biológica:** Pueden ser debidos al ataque de animales (roedores, pájaros, gusanos, insectos) o bien al crecimiento y desarrollo de bacterias, hongos, etc.

Respecto a la información consiste en presentar todo lo necesario para conocer el medicamento desde el punto de vista industrial como desde la vertiente sanitaria.

Por lo que respecta a sus características como fuente de información, el acondicionamiento primario deberá incluir los mismos datos en su etiquetado secundario, con excepción del precio de venta al público, indicaciones referentes a prescripción, dispensación y utilización.

Los textos que contiene el etiquetado e instructivo de los medicamentos son de carácter sanitario y comercial que identifica a cada medicamento o grupo de medicamentos de este tipo para establecer con precisión su correcta identificación en el mercado para su venta y suministro, así como para orientar y advertir al consumidor sobre el adecuado y seguro consumo de estos insumos para la salud. (1, 2)

En este sentido, se define como 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, 2)

Como se puede notar la importancia del acondicionamiento es indispensable, ya que el consumidor de un medicamento tiene el derecho y la obligación de conocer todo lo necesario acerca del medicamento que va a administrarse.

El etiquetado de medicamentos debe contener según la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1998 de etiquetado de medicamentos, la siguiente información:

- Denominación distintiva.
- Denominación genérica.
- Forma farmacéutica.
- Concentración del fármaco.
- Fórmula.
- Declaración de la fórmula.
- Dosis.
- Vía de administración.
- Datos de conservación y almacenaje.
- Leyendas de advertencia y precautorias.
- Expresión de la clave de registro sanitario.
- Número de lote.
- Fecha de Caducidad.
- Datos del Fabricante.
- Contenido.
- Precio máximo al público.

• El etiquetado de envases secundarios deberá contener en la superficie principal de exhibición los siguientes textos como mínimo:

- Denominación distintiva (en su caso).
  - Denominación genérica del o los fármacos.
  - Forma farmacéutica.
  - Concentración.
  - Descripción del contenido.
  - Fórmula
- Así como:*
- Declaración de la fórmula.
  - Dosis.
  - Vía de administración.
  - Datos de conservación y almacenaje.
  - Leyendas de advertencia y precautorias.
  - Expresión de la clave de registro sanitario.
  - Número de lote.
  - Fecha de Caducidad.
  - Datos del Fabricante.
  - Contenido.
  - Precio máximo al público.
  - Leyenda.
  - Instructivos.

- El etiquetado de envases colectivos deberá estar de forma impresa en la caja o contenida en una etiqueta la siguiente información:
  - Denominación distintiva (en su caso).
  - Denominación genérica del o los fármacos.
  - Forma farmacéutica.
  - Número de piezas por empaque.
  - Contenido por envase y concentración.
  - Lote.
  - Caducidad.
  - Datos de conservación y almacenaje.
  - Reg. No. \_\_\_\_\_ SSA.
  - Datos del titular del registro y del distribuidor.

Cuando un medicamento posee un acondicionamiento primario pequeño en el que no se pueden incluir todos estos datos pero sí deben incluirse, como mínimo: denominación distintiva, denominación genérica, forma farmacéutica, concentración, lote, fecha de caducidad y vía de administración. Cuando ocurre este caso, el medicamento debe incluir en el acondicionamiento secundario todos aquellos aspectos que no figuren en el primario.

También puede suceder que el medicamento no posea acondicionamiento secundario. En este caso, toda la información debe aparecer en el envase primario.

## MATERIALES PARA ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

La selección de los materiales apropiados para el envasado debe tener presente el diseño global previsto del envase. Es necesario especificar requerimientos en lo que respecta a la utilización por el usuario, la aprobación reguladora, la presentación en el mercado, la fabricación, la esterilidad y un factor de gran importancia, la protección del producto farmacéutico durante el transporte, el almacenamiento y el uso.

TIPOS DE ENVASES	MATERIAL DE ENVASE
<b>Aerosoles/nebulizadores</b>	Vidrio, metal y plástico
<b>Ampolletas</b>	Vidrio
<b>Blister</b>	Plástico y metal
<b>Frascos</b>	Plástico o vidrio
<b>Jeringas precargadas</b>	Plástico o vidrio
<b>Laminas selladas</b>	Plástico o metal
<b>Sobres</b>	Plástico, metal y papel
<b>tubos</b>	Plástico o metal
<b>Viales</b>	Vidrio o plástico
<b>Tiras (Strips)</b>	Plástico y metal
<b>Bolsas</b>	Plástico

Tabla 2. Materiales para acondicionamiento primario.

### VIDRIO <sup>(5,7)</sup>

El vidrio que se usa para la mayoría de los productos farmacéuticos, está compuesto principalmente por dióxido de silicio con diversas cantidades de otros óxidos, como por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro y boro.

Los vidrios tipo I de borosilicato se utilizan en envases para preparaciones inyectables. El tipo II vidrio calizo con tratamiento, puede utilizarse para preparados farmacéuticos inyectables y orales. El tipo III calizo ofrece baja resistencia hidrolítica y generalmente no se utiliza para preparados farmacéuticos inyectables. La resistencia hidrolítica expresa la estabilidad química de los envases de vidrio. Según esta propiedad, se distingue, de mayor a menor resistencia, entre vidrio de tipo I, II, III.

- Ventajas.

Es impermeable, pudiendo resistir la humedad ambiental y contener medicamentos fotosensibles cuando es de naturaleza opaca. Resulta estable frente al contenido que lo contiene, no cede componentes al medicamento.

Es resistente a las variaciones de la temperatura. Permite por su transparencia visualizar el contenido. Es poco vulnerable a la agresión por agentes físicos, químicos o biológicos.

- Desventajas.

Su fragilidad en ciertos casos hace que pueda romperse o agrietarse. Tiene un peso elevado, que además aumenta con el contenido lo que dificulta en ocasiones su manipulación y transporte.

- Tipos de envases de vidrio.

Viales, frascos, jeringas precargadas, ampollas, aerosoles/nebulizadores.

## **PLASTICO** <sup>(5,7)</sup>

Es un material que contiene como componente esencial una o más sustancias orgánicas poliméricas y aditivos utilizados como plastificantes, antiestáticos, estabilizadores, antioxidantes, desmoldantes, etc. para uso farmacéutico. Su fabricación puede ser por procesos de moldeo, compresión, extrusión, inyección, soplado, etc. Los polímeros termoplásticos han sido instaurados como materiales de envase para preparados estériles, productos parenterales de gran volumen y, cada vez más, productos parenterales de pequeño volumen.

Los materiales plásticos más utilizados son el polietileno de baja o alta densidad, el polipropileno, el policloruro de vinilo, el politereftalato de etileno y el polietileno-acetato de vinilo.

- Ventajas.

Muy utilizado actualmente. Resistente a los golpes por su escasa fragilidad. Pesan poco, por lo que su manejo y almacenamiento son fáciles. Pueden contener medicamentos fotosensibles ya que pueden ser opacos o coloreados, aunque nunca tienen la transparencia del vidrio.

- Desventajas.

Los aumentos de temperatura hacen que se incremente su permeabilidad y acelere su envejecimiento, por lo que se ablandan o agrietan. Son permeables a gases y vapores del medio ambiente. Debido a la complejidad de sus componentes, pueden ceder o absorber las sustancias que contienen.

- Tipos de envases de plástico

Bolsas para infusión de sangre, suero o hemoderivados. Jeringas, gotero, tubos para cremas y pomadas de capacidad variable. Frascos de medicamentos para vía oral (comprimidos, tabletas, cápsulas, cápsulas blandas).

Blisters son laminas rígidas transparentes termoformables para contener medicamentos, protegen contra el vapor de agua y gases. Requieren la modelación de una película plástica ablandada por calor alrededor de un molde profundo para configurar una cavidad plástica (moldeado térmico) llenada con producto de forma farmacéutica sólida y sellada con una cubierta de revestimiento despegable o con un mecanismo a presión. La elección del espesor de la película afecta el costo y las propiedades de barrera del material. Se deben considerar los índices de producción, la profundidad del blíster, el espesor de la pared y la uniformidad del blíster y algunas propiedades de sellado. El PVC no plastificado, o rígido, es el material más común para la formación de películas de revestimiento debido a la facilidad de termomodelación y a las propiedades de barrera apropiadas para muchos medicamentos. El espesor típico de la película puede incrementarse aplicando una cubierta de PVDC que aumenta las propiedades de la barrera contra el vapor de agua. Para lograr una mayor protección, las películas de revestimiento se fabrican con PVC y CTFE (Clorotrifluoroetileno, Aclar). La protección máxima contra el vapor de agua se obtiene con la combinación poliamida/aluminio/PVC.

Los materiales complejos suelen estar formados por asociaciones de plástico-aluminio o plástico-plástico, y son muy utilizados para acondicionar supositorios, comprimidos, tabletas, capsulas.

Los granulados o polvos suelen envasarse en sobres con materiales mixtos de aluminio, papel y plástico.

## **METAL** <sup>(7)</sup>

El metal más utilizado para acondicionar los medicamentos es el aluminio. Es un material excelente para el envase y el embalaje. Es ligero e impermeable, con propiedades que protegen los productos de la luz, la humedad, el oxígeno y los microorganismos que pueden alterar la conservación.

### •Ventajas

Son resistentes al envejecimiento. Pueden deformarse y plegarse. Evitan la salida de las sustancias volátiles y las esencias que contienen. Resultan impermeables al agua y los gases. Pueden oxidarse cuando contiene ácidos o álcalis para evitarlo, se barnizan interiormente con resinas.

### •Tipos de envases

Geles, cremas, emulsiones, cápsulas, comprimidos, supositorios y aerosoles. Se utiliza también para elaborar los tapones de los frascos de infusión y viales, así como los sobres y blisters (Pueden ser de Alu-Alu para comprimidos que requieran máxima protección).

## **MATERIALES ELASTÓMEROS**

Sirven para taponar viales, frascos de infusión y jeringas. Deberán ser lo suficientemente elásticos como para permitir su perforación sin ceder materiales al contenido, herméticos y estables a temperaturas elevadas.

## **ENVASES** <sup>(5)</sup>

La selección del envase constituye una decisión trascendental del programa de acondicionamiento de un medicamento y pueden clasificarse de diversas maneras:

a. Envase de dosis única. Es aquel que contiene una cantidad de preparación destinada a ser utilizada total o parcialmente en una sola administración

b. Envase de dosis múltiple. Es aquel que contiene una cantidad suficiente de producto para dos o más dosis.

- c. Envase hermético. Protege al contenido de la contaminación con sólidos, líquidos y vapores extraños, así como la pérdida de material; impide también la eflorescencia, deliquesencia o evaporación en las condiciones normales de manipulación, almacenamiento y transporte.
- d. Envase sellado. Se trata de un envase cerrado por fusión del material que lo compone.
- e. Envase con cierre de seguridad. Es el envase cerrado con un aditamento indicador o barrera, que muestra clara e irreversiblemente si ha sido abierto.
- f. 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.
- g. Envases flexibles. Se han desarrollado varios tipos de envase a partir de películas plásticas o de combinación de plásticos, papeles y hojas de aluminio.

En la industria farmacéutica podemos encontrar:

- Películas plásticas sencillas estructuras que se forman de un solo polímero o material en forma de polímero.
- Películas plásticas coextruidas estructuras que se forman de varias películas plásticas unidas en el proceso de extrusión.
- Laminaciones estructuras elaboradas a partir de diferentes materiales como plásticos, hojas de aluminio y papel.
- Metalizados películas plásticas con un recubrimiento de aluminio brinda a la película barrera a gases y apariencia metálica.

La mayoría de los sistemas de cerrado o mecanismos de cierre están relacionados con la compresión física o el sellado por calor. En el caso de cierres por compresión física existen los tapones con agente desecante que cierran a presión, los tapones de rosca, los tapones de caucho...

Entre los sistemas de cierre mediante calor, se pueden incluir el sellado por fusión de ampollitas de vidrio, de los envases blíster y de los sobres.

## **MATERIALES PARA ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO**

Papel y Cartón: Los envases y embalajes de materiales celulósicos se producen en una gran variedad de calidades de papel, cartón prensado o plegadizo y cartón corrugado.

### **CAJA INDIVIDUAL**

Es el empaque donde se introduce el envase primario. Suele estar constituido por una caja de cartulina satinada con el fin de conseguir una mejor presentación y mayor protección frente a la humedad. Una de sus funciones más importantes es proteger al envase primario frente a golpes, caídas o roces. También actúa como elemento de identificación externa, que permite reconocer al medicamento.

### **ENVASE COLECTIVO**

Contiene una cantidad definida de envases de un solo producto y del mismo lote., El cartón corrugado es una combinación de papel liner (que constituye la cara exterior) y de papel médium o flauta (que corresponde a la estructura interna) este último es el que proporciona resistencia al corrugado. Las flautas proveen la fortaleza y rigidez necesarias frente al aplastamiento, además de la amortiguación adecuada en el momento de la manipulación y la estiba. Otro elemento que debe definirse en el diseño de una caja de cartón corrugado, es como se unirá la ceja de unión, ya que esta puede unirse por adhesivos o engrapada. La forma engrapada es utilizada cuando se carga un peso excesivo, mientras que en cargas normales se utiliza adhesivo, siempre teniendo en cuenta aspectos como afectación de humedad o temperatura.

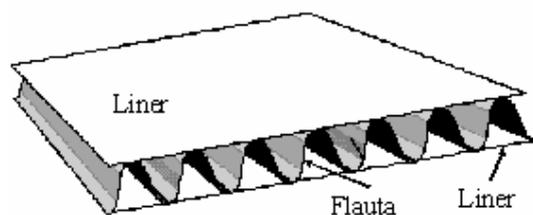
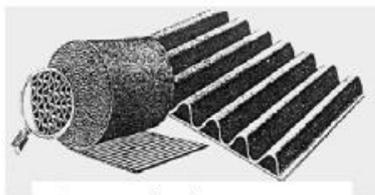


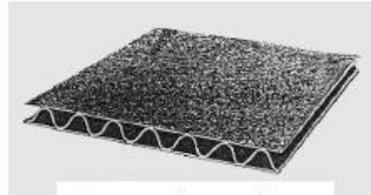
Imagen 4. Partes que componen al cartón corrugado

Actualmente, existen tres tipos de cartón corrugado para embalaje:

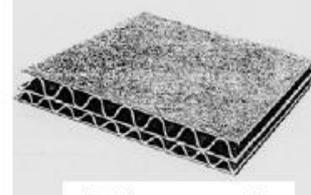
1. Corrugado de cara sencilla. Está compuesto de una cara plana (liner), pegada a un papel médium (flauta). Este material se utiliza como material de empaque.
2. Corrugado sencillo. Consta de dos caras exteriores (liners) y un médium. Más del 90% de las cajas de cartón corrugado se fabrican a partir de este material.
3. Doble corrugado. Está formado por dos caras exteriores, dos médium (flautas) y un forro interior (liner), separando las dos flautas. Este tipo de cajas se utiliza para cargas pesadas.



Corrugado de una cara



Corrugado sencillo



Doble corrugado

Imagen 5. Tipos de corrugado

## **DESPEJE DE LINEA DE ACONDICIONAMIENTO DE TABLETAS <sup>(1)</sup>**

El proceso de acondicionamiento de un medicamento es la actividad por medio de la cual el producto terminado se rotula y coloca en su empaque definitivo con el fin de ser comercializado.

El despeje de línea de dicha actividad contempla a aquellas acciones planificadas que aseguran que el área de trabajo, máquinas impresoras y otros equipos están limpios y libres de productos, materiales o documentos previamente usados y que no son necesarios para la nueva operación. Estas acciones deben quedar consignadas en registro, por medio del cual una persona responsable verifica que en el área no ha quedado ningún material del producto fabricado o acondicionado anteriormente y que personal que lo realiza esta previamente capacitado.

Por lo que se considera área limpia a aquella que cuenta con un control definido del medio ambiente, con respecto a la contaminación por partículas viables y no viables, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

La unidad de producción debe elaborar Procedimientos Normalizados de Operación (PNO), que son documentos que contienen instrucciones detalladas y registros correspondientes para fabricar un producto. Deberán ser específicos por área y desglosar actividades generales que en ella se realizan.

A continuación se enlistan procedimientos requeridos durante el despeje de línea de acondicionamiento:

- ✓ PNO DE OPERACIÓN DE EQUIPOS
- ✓ PNO DE LIMPIEZA Y SANITIZACION DEL EQUIPOS
- ✓ PNO DE LIMPIEZA Y SANITIZACION DE AREA
- ✓ PNO DE SEPARACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE PRODUCTOS EN EL ÁREA DE ACONDICIONAMIENTO
- ✓ PNO DE BUENAS PRACTICAS DE DOCUMENTACION
- ✓ PNO DE CONCILIACION FINAL PARA LA DISPOSICION DEL PRODUCTO TERMINADO
- ✓ PNO DE ENTREGA DE PRODUCTO TERMINADO AL ALMACEN
- ✓ PNO PARA DESTINAR RESIDUOS PELIGROSOS Y NO PELIGROSOS
- ✓ PNO DE DESTRUCCION DE MATERIALES DE EMPAQUE
- ✓ PNO DE DEVOLUCION DE MATERIALES
- ✓ PNO DE LA FORMA Y FRECUENCIA DE LA LIMPIEZA Y SANITIZACION DE LAS AREAS
- ✓ PNO DE IDENTIFICACION PARA AREAS Y/O EQUIPOS
- ✓ PNO PARA EL CONTROL DE LA ROTULACIÓN E IMPRESIÓN DE LOS MATERIALES EN EL ÁREA DE PRODUCCIÓN.
- ✓ PNO DE AUTORIZACION DE INICIO DE ACTIVIDADES.

Verificar que las instrucciones relacionadas con las operaciones de producción se cumplan.

**COMO EJEMPLO DEL PROCESO DEL DESPEJE DE LINEA A CONTINUACION SE PRESENTA EL CASO DE UN PROCESO DE “EMBLISTADO” DE TABLETAS.**

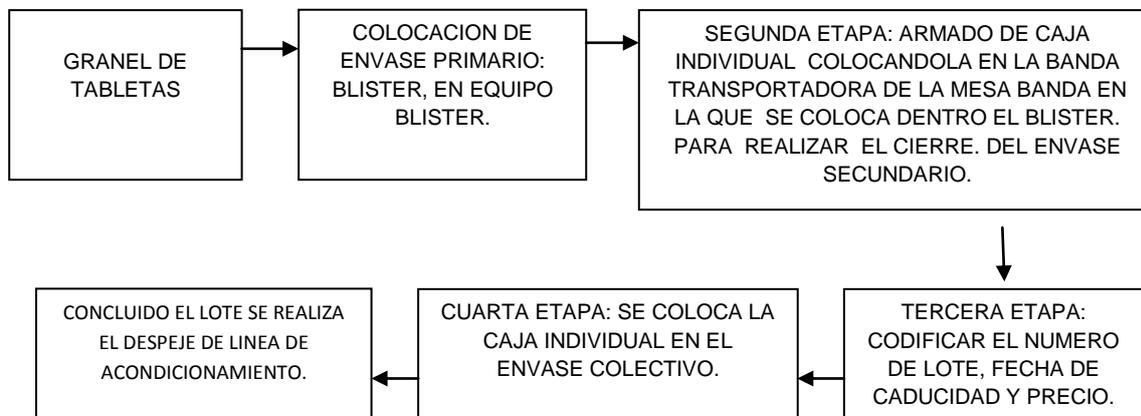


Diagrama 2. Proceso de acondicionamiento de tabletas.

Al concluir las operaciones de acondicionado se procede a realizar la conciliación de los materiales de acondicionamiento empleados, se deben registrar y comparar contra sus límites, en caso de encontrarse dentro de los límites el producto terminado se destina al almacén, para entregarlo por medio de un vale de entrada que ampara la cantidad de dicho producto.

Los registros de devolución y destrucción de material impreso formarán parte del expediente de cada lote acondicionado. Debe revisarse la Orden de fabricación y Acondicionamiento, así como los registros, etiquetas y demás documentación involucrada con el acondicionamiento de cada lote y presentación, comprobando que se han cumplido con las condiciones, controles, instrucciones y especificaciones de proceso establecidas. Toda la documentación involucrada con las operaciones de acondicionamiento debe ser turnada al área correspondiente para complementar el expediente del lote y conservarla durante tiempos previamente definidos. Retirar de la línea producto, material, documentos e identificaciones del lote anterior. Colocar una identificación de área y equipo sucio.

Retirar desechos industriales, basura y mermas. Los Residuos Peligrosos serán todos aquellos materiales que hayan tenido contacto directo con el producto (cuñete, blíster, etc.), bolsas impregnadas, por lo que, el operador asignado debe inhabilitar los contenedores rayando la etiqueta de

identificación. El resto de los residuos peligrosos deben ser colocados en bolsas de plástico. El operador responsable debe pesar e identificar las bolsas anotando el nombre del producto así como la cantidad en peso del residuo y registrarse en la bitácora de uso.

En el caso de Residuos no peligrosos serán materiales de acondicionado sobrantes que no hayan tenido contacto con el producto a granel (ejemplo: caja colectiva, etiqueta, caja individual, desecho de ajuste de la blíster), basura que provenga de papelería. Posteriormente los residuos son entregados al personal del almacén de tránsito el cual procede a depositar las bolsas en los contenedores destinados para el acopio temporal de los residuos peligrosos ubicados dentro del mismo almacén.

El personal de intendencia durante la jornada de trabajo debe recolectar los residuos cuantas veces sea necesario y trasladarlos al almacén temporal de residuos peligrosos para su disposición final y registrar los residuos en la bitácora de “Generación y manejo de Residuos peligrosos generados”.

### **LIMPIEZA <sup>(1)</sup>**

Es el proceso para disminución de partículas no viables a niveles establecidos. Por lo que, la limpieza se realizara de dos formas dependiendo el caso:

La Limpieza parcial. Se realiza cuando se trabaja con lotes diferentes pero productos iguales. Se aspira o retira el polvo que se encuentre dentro del área y/o equipo. Finalmente se realiza una sanitización la cual eliminará o reducirá los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos de acuerdo al rol de sanitizantes emitido por el departamento de Calidad.

La Limpieza profunda. Se realiza cuando se termina un producto y se inicia con un producto diferente al anterior. Al término de una fabricación en campaña (lotes consecutivos). Después de un mantenimiento correctivo de áreas y/o equipos donde se genere suciedad difícil de eliminar. Se realiza con detergente y agua purificada al área y equipo. Finalmente se realiza una sanitización.

Los materiales a requerir para la limpieza son los siguientes: cubetas, jaladores, cepillos, bolsas de polietileno, atomizadores, solución detergente, solución sanitizante (de acuerdo al rol de sanitizantes en turno).

NOTA: Los utensilios empleados para la limpieza de los equipos deben ser diferentes a los empleados para la limpieza de pisos, techos, paredes y ventanas.

La vestimenta para llevar a cabo la limpieza es la siguiente: Uniforme completo, lentes de seguridad, guantes de neopreno, faja (en caso de ser necesaria), botas de hule para áreas donde se emplea agua abundante.

Proceder a limpiar los equipos de acuerdo al procedimiento de limpieza correspondiente.

#### **LIMPIEZA DE EQUIPO BLISTER**



Imagen 6. Máquina blíster

Para una limpieza profunda retirar los restos de aluminio, PVC y producto. Desarmar los diferentes componentes de la máquina. Aspirar la máquina por la parte interna para retirar los polvos o producto. Cepillar y/o limpiar según se requiera las diferentes planchas de la máquina. Desensamblar y lavar la tolva, los cepillos y el rodillo con una solución de detergente, enjuagar perfectamente, dejar secar y sanitizar con alcohol al 70 %.

Finalmente sanitizar las guías de paso, y la parte externa de la máquina con un lienzo húmedo con alcohol al 70%.

En caso de limpieza parcial. Retirar los restos de aluminio, PVC y producto. Aspirar las guías de paso, plancha de sellado, plancha de codificado, los cepillos y el rodillo para retirar el polvo generado durante el proceso. Desensamblar la tolva y sanitizar con un lienzo húmedo con alcohol al 70%. Finalmente sanitizar las guías de paso, y la parte externa de la máquina con un lienzo húmedo con alcohol al 70%.

### **EQUIPO CODIFICADORA (CODIFICADO DE CAJA INDIVIDUAL)**

Limpieza del equipo apagar la codificadora, limpiar el sensor con un lienzo humedecido con solvente (siempre el líquido limpiador especial) y cubrir este con una bolsa de polietileno.



Imagen 7. Codificadora

### **MESA BANDA (LLENADO DE CAJA INDIVIDUAL)**

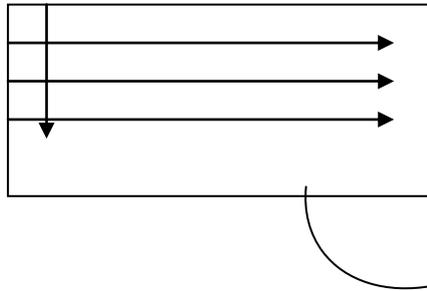
Apagarla para iniciar la limpieza retirar los residuos de producto con un lienzo, lavar la mesa con una fibra o cepillo con detergente líquido, tallando toda su superficie, empezando por uno de los extremos. Eliminar el exceso de jabón con agua purificada, verificar que no queden residuos de producto adheridos a la superficie de la mesa y secar. Posteriormente sanitizar con un lienzo húmedo con alcohol al 70%, limpiar toda la superficie de la mesa de izquierda a derecha, de adentro hacia fuera; por último las extremidades de arriba hacia abajo.

Proteger adecuadamente instalaciones eléctricas, equipos y utensilios de trabajo una vez finalizada su limpieza para evitar daños, posteriormente proceder a realizar la limpieza del área.

## TECNICA PARA LIMPIEZA Y SANITIZACION DE TECHOS, PAREDES Y PISOS.

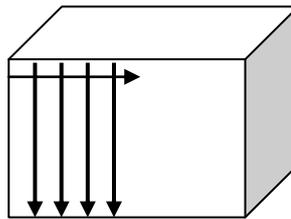
### TECHO

De izquierda a derecha empezando de adentro hacia fuera.



### PAREDES

De arriba hacia abajo y de izquierda a derecha. No lavar la curva sanitaria pared-piso, ya que se realiza cuando se lavan los pisos.



### PISOS

De adentro hacia fuera.  
Lavar la curva sanitaria piso-pared.

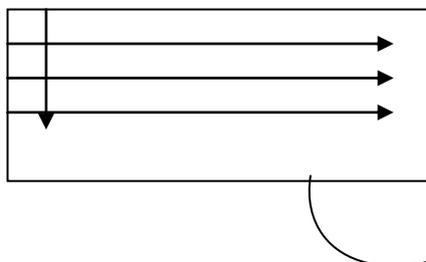


Imagen 8. Técnica para limpieza y sanitización de área.

## LIMPIEZA PROFUNDA DEL ÁREA <sup>(3)</sup>

La limpieza se debe realizar iniciando desde el interior del área de fabricación, hacia el acceso principal. Limpiar el techo con el lienzo impregnado de detergente líquido con ayuda del jalador, con movimientos de adentro hacia fuera y de izquierda a derecha en una sola dirección. Retirar perfectamente el detergente con lienzos humedecidos con agua purificada, con movimientos de adentro hacia fuera de izquierda a derecha en una sola dirección. Secar con lienzos limpios y secos el techo.



Imagen 9. Área de acondicionamiento

Continuar con la limpieza de paredes, ventanas y puertas utilizando un lienzo impregnado de detergente líquido con movimientos de arriba hacia abajo en una sola dirección (sin tocar el piso), contemplando las ventanas o puertas. Retirar el detergente líquido con lienzos humedecidos con agua purificada y movimientos de arriba hacia abajo en una sola dirección (sin tocar el piso), incluyendo las ventanas o puertas. Secar con lienzos limpios y secos las paredes.



Imagen 10. Área de acondicionamiento, se indica con una flecha la dirección en que se debe realizar la limpieza de la pared.

Finalmente limpiar el piso con ayuda de un jalador y un lienzo impregnado con el detergente líquido realizando movimientos de adentro hacia fuera y de izquierda a derecha en una sola dirección. Retirar el detergente líquido con lienzos humedecidos con agua purificada, realizando movimientos de adentro hacia fuera y de izquierda a derecha en una sola dirección. Secar con lienzos limpios y secos.



Imagen 11. Área de acondicionamiento, se indica con flechas la dirección en que se debe realizar la limpieza del piso.

La solución de detergente y agua con la que se realiza el lavado y enjuague, debe colectarse con ayuda de jalador y recogedor, en contenedores para ser desechada, ambas podrán cambiarse las veces que sean necesarias durante la ejecución del procedimiento. En las áreas donde se dificulte la limpieza utilizar un cepillo sanitario, posteriormente utilizar los lienzos.

Una vez que el área ha quedado limpia, se procede a sanitizar el área utilizando el sanitizante de acuerdo al rol indicado. Iniciar por el techo aplicando el sanitizante con lienzos limpios y ayuda del jalador, con movimientos de adentro hacia fuera y de izquierda a derecha en una sola dirección. Continuar con las paredes con movimientos de arriba hacia abajo y de izquierda a derecha en una sola dirección sin tocar ventanas, puertas y piso. Las puertas y ventanas limpiarlas con alcohol al 70%, con movimientos de arriba hacia abajo y de izquierda a derecha. Por último sanitizar el piso con movimientos de adentro hacia fuera y de izquierda a derecha en una sola dirección.

Registrar en bitácoras implementadas para el área y equipo, la actividad realizada, deben contener la mayor cantidad de información posible que permita rastrear procesos, actividades, productos, personal involucrado, fechas, horarios, observaciones y/o cualquier dato que permita reconstruir la historia de un producto.

Al terminar el proceso de limpieza y sanitización solicitar la verificación por parte del Supervisor de Producción y la aprobación a la Unidad de Calidad.

Se verificará que el despeje de área y equipo se encuentren libres de cualquier material, producto y documentación del lote anterior.

En caso de haber realizado solo limpieza parcial de área y equipo verificar que sea visualmente satisfactoria, que el desinfectante utilizado sea el indicado en el programa de desinfectantes, que la identificación del área y equipo cuente con los datos del producto a procesar así como su status, Una vez que el Supervisor de Procesos ha verificado tanto el área como los equipos, procederá a firmar las bitácoras y formatos correspondientes, de los cuales deberá verificar que contengan los datos correspondientes y que cuente con la información completa.

En caso de autorizar inicio de actividades cuando sea cambio de producto el Supervisor de Procesos deberá verificar que el despeje del área y la limpieza profunda del área y equipo sean satisfactorios, que el armado del equipo y/o maquinaria sea correcto, que el llenado de la documentación sea correcto y completo (formato de identificación de equipo y bitácoras), que la identificación del área cuente con todos los datos del producto a procesar, de acuerdo a lo indicado en la orden correspondiente.

En ambos casos una vez que el Supervisor de Procesos ha verificado la línea de acondicionamiento, se le solicitará la liberación de la línea al Inspector de Procesos.

## **DISCUSION**

Las áreas deberán de encontrarse en todo momento identificadas indicando el producto que se encuentra en proceso o bien el status en el que se encuentra ya sea limpia, en mantenimiento o sucia según aplique tal como lo indica la instrucción de trabajo. No deberán de llevarse a cabo operaciones simultáneas en una misma área de fabricación.

Para autorizar el inicio de actividades es indispensable asegurarse que el despeje de línea del lote anterior es el correcto por lo que se verificara que la limpieza parcial o limpieza profunda del área y equipo sea satisfactoria, concluida la verificación se solicitará la liberación a los inspectores de procesos. los cuales deberán firmar toda la documentación involucrada en el acondicionamiento de un lote de tal manera que se garantice que el área y equipo ya pueden ser utilizadas para el siguiente proceso y a su vez asegurar la calidad de los medicamentos.

Se debe gestionar, dirigir y controlar las actividades del personal a cargo para cumplir con los lineamientos establecidos, así como garantizar con supervisión que las operaciones a efectuar se encuentren orientadas dentro de la Norma de Buenas Prácticas de Fabricación, de modo que también cumplan las políticas de Calidad de la Empresa.

## **CONCLUSION**

El presente trabajo nos confirma que trabajar en un ambiente en el que se aplican las *Buenas Prácticas de Fabricación*, nos garantiza ser una empresa de calidad.

Se concluye que, para un adecuado despeje de línea de acondicionamiento de la forma farmacéutica tabletas, el personal Operativo es un factor fundamental, ya que la consecución de sus actividades y pleno conocimiento de lo que está realizando permite cumplir adecuadamente los lineamientos de las buenas prácticas de fabricación y a su vez asegurar la calidad de los medicamentos.

Por lo anterior es importante que todo el personal involucrado en cada una de las operaciones se encuentre calificado, con base en su experiencia, formación o capacitación para la función que desempeña. Así como seguir en todo momento los Procedimientos Normalizados de Operación.

## BIBLIOGRAFIA

1. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).
2. Secretaria de Salud. NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 10 de abril de 2000.
3. Secretaria de Salud. NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre de 2000.
4. Guía de buenas prácticas de fabricación: diseño y construcción de áreas limpias, Comisión Interinstitucional de prácticas de fabricación (CIPAM), México, Distrito Federal, Primera edición, 1999, pp. 19 - 22.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9ª edición, Secretaria de Salud Comisión permanente de la farmacopea. Volumen I, México 2008.
6. Ley General de la Salud, Título decimo segundo, Capítulo IV Medicamentos. Versión vigente.  
Artículo 221, Artículo 222 Artículo 224 y Artículo 225.
7. GENNARO Alfonso R., FARMACIA Remingtón, Tomo 1 y 2, Editorial medica panamericana. 19ª edición, Buenos Aires, 1998.