



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**MANUAL DE CALIDAD PARA TERCEROS AUTORIZADOS QUE  
REALIZAN LAS PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO DE ALIMENTOS**

**PRESENTA:**

**JULIÁN MEJÍA CALLEJAS**

**TUTORA:**

**MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**



**CIUDAD DE MÉXICO 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



## 1 CONTENIDO

1	CONTENIDO.....	2
2	objetivos.....	7
2.1	Objetivo General.....	7
2.2	objetivos particulares.....	7
3	hipótesis.....	8
4	JUSTIFICACIÓN.....	9
5	INTRODUCCIÓN.....	10
6	abreviaturas, Términos y definiciones.....	12
6.1	abreviaturas.....	12
6.2	Términos y definiciones.....	13
7	MARCO REGULATORIO APLICABLE A TERCEROS AUTORIZADOS.....	14
7.1	Declaración de Helsinki.....	14
7.2	Lineamientos de ema de una INVESTIGACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA.....	14
7.3	LINEAMIENTOS FDA.....	14
7.4	OTRAS GUIAS INTERNACIONALES.....	15
7.4.1	Consideraciones Generales para los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia presentados en NDAs o INDs.....	15
7.4.2	ICH E6 (R1) Good Clinical Practice: Consolidated Guidance.....	15
7.4.3	ICH E8 Harmonized Tripartite Guideline General Considerations for Clinical Trials.....	15
7.4.4	ICH E9 Harmonized Tripartite Guideline statistical principles for Clinical Trials.....	15
7.4.5	guía WHO para las buenas prácticas clínicas para el ensayo de los productos farmacéuticos.....	15
7.4.6	Guía WHO “Lineamientos para los requisitos de autorización de mercado.....	16
7.5	LEYES NACIONALES.....	16
7.5.1	Ley General de Salud.....	16
7.6	DECRETOS.....	18

7.6.1	DECRETO POR EL QUE SE REFORMAN, ADICIONAN Y DEROGAN DIVERSAS DISPOSICIONES DEL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD. ....	18
7.7	REGLAMENTOS.....	18
7.7.1	Reglamento de Insumos para la Salud.....	18
7.7.2	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. ....	19
7.7.3	Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. ....	19
7.8	NORMAS OFICIALES MEXICANAS .....	19
7.8.1	Norma Oficial Mexicana NOM-003-SEGOB-2011, Señales y avisos para protección civil- Colores, formas y símbolos a utilizar.....	19
7.8.2	Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente Clínico.....	19
7.8.1	NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-007-SSA3-2011, PARA LA ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LOS LABORATORIOS CLÍNICOS.....	19
7.8.2	NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-2002, Sistema General de Unidades de Medida. ....	20
7.8.3	Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.....	20
7.8.4	NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-016-SSA3-2012, QUE ESTABLECE LAS CARACTERÍSTICAS MÍNIMAS DE INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO DE HOSPITALES Y CONSULTORIOS DE ATENCIÓN MÉDICA ESPECIALIZADA. ....	20
7.8.5	Norma Oficial Mexicana NOM-019-STPS-2011, Constitución, integración, organización y funcionamiento de las comisiones de seguridad e higiene. ....	20
7.8.6	Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.....	20
7.8.7	Norma Oficial Mexicana NOM 027-SSA3-2013, Regulación de los Servicios de Salud. Que establece los criterios de funcionamiento y atención en los servicios de urgencias de los establecimientos para la atención médica. 20	20
7.8.8	NOM-030-STPS-2009. Servicios Preventivos de seguridad y salud en el trabajo-Funciones y Actividades. ....	21
7.8.9	Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.....	21
7.8.10	Norma Oficial Mexicana NOM-054-SEMARNAT-1993, Que establece el procedimiento para determinar la incompatibilidad entre dos o más residuos considerados como peligrosos por la Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-1993.....	21

7.8.11	Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.	21
7.8.12	Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. ....	21
7.8.13	Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo. ....	21
7.8.14	Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos.....	22
7.8.15	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.	22
7.8.16	NORMA OFICIAL MEXICANA 177-SSA1:2013. 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 DE INTERCAMBIABILIDAD. REQUISITOS PARA REALIZAR LOS ESTUDIOS DE BIOCOMPARABILIDAD. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS, CENTROS DE INVESTIGACIÓN O INSTITUCIONES HOSPITALARIAS QUE REALICEN LAS PRUEBAS DE BIOCOMPARABILIDAD. ....	22
7.8.17	Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos. <b>¡Error! Marcador no definido.</b>	
7.8.18	Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la FARMACOVIGILANCIA.	22
7.8.19	NORMA técnica número 313, para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud. ....	23
7.8.20	NORMA Técnica No. 314, para el registro y seguimiento en materia de investigación para la salud.	23
7.8.21	Norma técnica No. 315. Para el funcionamiento de Comisiones de investigación en las Instituciones de atención a la Salud.....	23
7.8.22	NMX-EC-17020-IMNC-2014.....	23
7.8.23	NMX-CC-19011-IMNC-2012. Directrices para la Auditoría de Sistemas de Gestión. ....	23
7.9	GUÍAS COFEPRIS.....	24
7.9.1	COFEPRIS “Lineamientos para la evaluación de candidatos Y aUTORIZACIÓN DE UNIDADES DE VFERIFICACIÓN terceros autorizados auxiliares en el control sanitario de medicamentos y dispositivos médicos” .....	24
7.9.2	LINEAMIENTOS OPERATIVOS PARA LAS UNIDADES DE VERIFICACIÓN TERCEROS AUTORIZADOS AUXILIARES EN EL CONTROL SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS .....	24
8	NORMAS DE SISTEMAS DE GESTIÓN DE LA CALIDAD. ....	26

9	ANEXO sl .....	27
9.1	normas con formato del anexo sl.....	27
10	CORRESPONDENCIA entre las normas de calidad Y SISTEMAS DE GESTIÓN INTEGRADOS.....	29
11	SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD.....	30
11.1	principios de gestión de la calidad .....	31
11.2	ENFOQUE A PROCESOS .....	32
11.3	pensamiento basado en RIESGOS.....	32
11.4	comprensión de la organización y de su contexto.....	32
12	información documentada del sistema de GESTIÓN.....	33
12.1	Tipos de documentos.....	33
12.2	documentos obligatorios de la NOM-177-SSA1-2013 .....	33
12.3	INFORMACIÓN DOCUMENTADA OBLIGATORIA iso 9001:2015.....	37
12.4	SISTEMA DE GESTIÓN DOCUMENTAL.....	38
12.5	Resguardo de documentos.....	39
12.6	BUENAS PRÁCTICAS DE DOCUMENTACIÓN.....	40
12.7	CONTROL DE los CAMBIOS.....	40
13	Planificación.....	41
14	Personal.....	42
14.1	Capacitación.....	43
15	Instalaciones y equipos.....	44
15.1	Instalaciones.....	44
15.2	equipo.....	44
15.2.1	Calificación y validación.....	44
15.2.2	Método de Validación Bio-analítico .....	46
15.3	TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA.....	46
15.3.1	Estimación estadística de la equivalencia del promedio de biodisponibilidad .....	47
16	recursos de seguimiento y medición.....	49

16.1	CONTROL DE LA CALIDAD .....	49
16.2	capa y control de producto no conforme. ....	49
16.3	EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD ANALÍTICA .....	50
16.4	Evaluación del Desempeño DEL PROCESO .....	50
16.5	Auditorías. ....	51
16.5.1	Auditorías internas (autoinspecciones):.....	51
16.5.2	Auditorías a proveedores .....	52
16.5.3	Revisión y seguimiento por parte de la dirección .....	52
16.6	Eficacia del Sistema de Gestión de la Calidad .....	53
16.7	GESTIÓN DE QUEJAS. ....	53
17	Liderazgo y compromiso .....	55
17.1	Medición .....	55
17.2	Gestión de actividades SUBcontratadas. ....	55
18	desarrollo del Manual para el sgc de un tercero autorizado. ....	56
18.1	COMPONENTES DE UN MANUAL. ....	56
18.2	manual de calidad de un tercero autorizado que realiza pruebas de intercambiabilidad.....	56
19	Mejora .....	57
19.1	mejora .....	57
19.2	innovación.....	57
20	DISCUSIÓN.....	58
21	CONCLUSIONES. ....	60
22	bibliografía. ....	60

## 2 OBJETIVOS.

### 2.1 OBJETIVO GENERAL.

Elaborar un Manual de Calidad para Terceros Autorizados que realizan pruebas de intercambiabilidad, basado en las normas nacionales NOM-177-SSA1-2013, NMX-CC-9001-IMNC-2015, NMX-EC-17020-IMNC-2014 y NMX-EC-17025-IMNC-2006, que permiten asegurar la validez de los resultados de los ensayos y la competencia técnica, así como la imparcialidad y la coherencia de sus actividades como unidad de verificación.

### 2.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

- Elaborar un Manual de la Calidad que integre los requisitos de la NOM-177-SSA1-2013, NMX-CC-9001-2015, NMX-EC-17020-IMNC-2014 y NMX-EC-17025-IMNC-2006, mediante una investigación bibliográfica de toda la normatividad aplicable.
- Establecer la lista de verificación de la información documentada necesaria para cumplir con los requisitos que demuestren la competencia técnica de un Tercero Autorizado que realizan pruebas de intercambiabilidad, así como la imparcialidad y la coherencia de sus actividades como unidad de verificación.

### 3 HIPÓTESIS

Contar con un Manual de Calidad que integre el marco regulatorio internacional (EMA, FDA, ICH) y nacional, aplicable a Un Tercero Autorizado que lleva a cabo pruebas de intercambiabilidad, basado principalmente en la NOM-177-SSA1-2013-SSA1-2013 y la NMX-EC-17020-IMNC-2014 de cumplimiento obligatorio en el territorio mexicano para los terceros autorizados que funcionan como unidades de verificación. Implementando además los estándares de calidad de las Normas Voluntarias de Calidad y técnica aplicables, la NMX-EC-17025-IMNC-2006 y la NMX-CC-9001-IMNC-2015, es útil para demostrar su competencia técnica, imparcialidad y la coherencia de sus actividades como unidad de verificación.

#### 4 JUSTIFICACIÓN

Los terceros autorizados que realizan estudios de intercambiabilidad, apoyan a las autoridades sanitarias en el caso de solicitudes de registro de medicamentos alopáticos con informe técnico favorable, para disminuir el plazo de la resolución a la mitad (artículo 166 del Reglamento de Insumos para la salud). Un tercero autorizado son personas autorizadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para apoyar a la autoridad en el control y vigilancia sanitarios a través de la realización de diversas pruebas analíticas, actos de muestreo y/o de verificación o para realizar estudios de bioequivalencia y/o biodisponibilidad (21).

Los terceros autorizados requieren para que su operación se autorice cumplir las leyes, reglamentos y Normas oficiales aplicables, en este caso la NOM-177-SSA1-2013, así como los lineamientos y directrices de las entidades regulatorias aplicables (COFEPRIS).

En México, para efectos legales de evaluación de la conformidad, se debe considerar la definición de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización (LFMN), que se refiere a la verificación que consiste en la constatación ocular o comprobación mediante muestreo, medición, pruebas de laboratorio, o examen de documentos que se realiza para evaluar la conformidad en un momento determinado (ISO/IEC-17020-2014).

También es necesario que los procesos y sus enlaces sean sistematizados, mediante un sistema de gestión de la calidad (SGC) que tome en cuenta el marco regulatorio aplicable útil para adaptarse a los cambios, además de mejorar continuamente. Para desarrollar un SGC sostenible, los terceros autorizados necesitan entender el contexto interno y externo, identificar las necesidades y expectativas de las partes interesadas y controlar sus procesos (NMX-CC-9001-2015, Norma NMX-CC-9004-IMNC-2009).

Una unidad analítica, ya sea parte de los terceros autorizados o un servicio subcontratado, es donde se realizan las pruebas de perfiles de dilución, biodisponibilidad y bioequivalencia de los medicamentos que son comparados. Esta actividad es indispensable y fundamental para emitir su dictamen, y estas pruebas requieren demostrar la competencia técnica del laboratorio de ensayo, lo cual puede lograrse demostrando el cumplimiento de los requisitos de la NMX-EC-17025-IMNC-2006.

Si el tercero autorizado trabaja con un Sistema de Gestión de la calidad que integra los estándares de calidad de las normas obligatorias (NOM 177 y NMX-EC-17020-IMNC-2014) y voluntarias (NMX-9001, NMX-9004 y NMX-17025) para demostrar su competencia técnica, necesita documentos rectores que sirvan como guía para el cumplimiento de todos los requisitos regulatorios, y ésta es la intención al proponer éste Manual de Calidad.

## 5 INTRODUCCIÓN

Una Unidad de Verificación Tercero autorizado es la Persona autorizada por la Secretaría para emitir dictámenes respecto del cumplimiento de requisitos establecidos por la propia Secretaría o en las Normas correspondientes (Norma Oficial Mexicana 177-SSA1:2013. 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 de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad) para efectos de trámites y autorizaciones sanitarias (1, 12, 62).

Los beneficios de implementar un Sistema de Gestión de Calidad son;

- a) Llevar a cabo las actividades de la organización y la prestación de servicios eficientemente;
- b) Cumplir con los requisitos legislativos, reglamentarios y de rendición de cuentas
- c) Optimizar la toma de decisiones, la consistencia operativa y la continuidad de la organización
- d) Facilitar el funcionamiento efectivo de una organización en el caso de un desastre (gestión de riesgos y planes de contingencia).
- e) Proporcionar protección y apoyo en los litigios, que incluye la gestión e los riesgos asociados con la existencia o no, de falta de pruebas de una actividad organizativa
- f) Proteger los intereses de la organización y los derechos de los empleados, los clientes y las partes interesadas actuales y futuras.
- g) Soportar las actividades de investigación y desarrollo
- h) Apoyar las actividades promocionales de la organización; y
- i) Mantener la memoria corporativa o colectiva y apoyar la responsabilidad social (7).

La NMX-CC-9001-2015 Sistemas de gestión de la calidad-Requisitos, permite flexibilidad en la organización en cuanto a la forma en que documentan su Sistema de Gestión de la Calidad (SGC). Esto permite que cada organización desarrolle la mínima cantidad de documentación necesaria a fin de demostrar la planificación, operación y control eficaces de sus procesos y la implementación y mejora continua de la eficacia de su SGC.

Los objetivos principales de la documentación son:

- a) Comunicación de la información.
- b) Evidencia de la conformidad.
- c) Compartir conocimientos.

La información y la evidencia generada a partir de las actividades de un tercero autorizado tienen una importancia estratégica, y el recurso para demostrarlo es la información documental.

La NMX-CC-9001-2015 presenta cambios interesantes con respecto a su versión 2008. Todos ellos tienen impacto sobre una mejora en la gestión de la calidad:

- El término “información documentada”, que refiere a todos los documentos y registros internos y externos que tienen alguna importancia en el SGC.
- El enfoque a procesos continúa, pero ahora se considera el “análisis de riesgos” desde la planeación de la calidad.

- Los requisitos de las “partes interesadas” ahora son considerados y analizados para la mejora de los resultados.
- Se toma en cuenta el “contexto de la organización” para la determinación de los objetivos organizacionales y la elección de mejores indicadores de la calidad.
- El “liderazgo” es fortalecido debido a que contará con mejores elementos para la toma de decisiones.
- Para demostrar la “eficacia de la capacitación” se necesita evidencia de los resultados o implementaciones posteriores a ésta (NMX.CC-9001-IMNC-2015).
- La “estructura de alto nivel” (Anexo SL) de la Norma servirá como base para las otras normas de calidad.
- Para asegurar la validez de las pruebas preclínicas, clínicas y analíticas es necesario que éstas se realicen, de manera científica, técnica, con calidad y apego a la regulación, por Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que sean capaces de demostrar su competencia técnica de acuerdo con la NMX-EC-17025-2006.

## 6 ABREVIATURAS, TÉRMINOS Y DEFINICIONES

### 6.1 ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AMM	La asociación médica mundial
APIs	Active Pharmaceutical Ingredient
BE	Bioequivalencia
BPAD	Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución
CAS	Comisión de Autorización Sanitaria
CCAYAC	Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura
CFS	Comisión de Fomento Sanitario
CGPM	Conferencia General de Pesas y Medidas
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DOF	Diario Oficial de la Federación
EMA	European Medicines Agency
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FV	Farmacovigilancia
HVAC	Heating, Ventilating and Air Conditioning
ICH	International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
LFMN	Ley Federal Sobre Metrología y Normalización
QFB	Químico Farmacéutico Biólogo
QFI	Químico Farmacéutico Industrial
SGC	Sistema de Gestión de la Calidad

TIC	tecnologías de información y comunicación
TMB	Technical Management Board
PNO	Procedimientos normalizados operativos

## 6.2 TÉRMINOS Y DEFINICIONES.

<b>Término</b>	<b>Definición</b>
<b>Actividad de evaluación de la conformidad de tercera parte</b>	Actividad de evaluación de la conformidad que lleva a cabo una persona u organismo que es independiente de la persona u organización que provee el objeto y también de los intereses del usuario de dicho objeto (41).
<b>Evaluación de la Conformidad</b>	Demostración de que se cumplen los requisitos especificados relativos a un producto, proceso, sistema. Persona u organismo (41).
<b>Imparcialidad</b>	Presencia de objetividad (42).
<b>Inspección</b>	Examen del diseño de un producto, del producto, proceso o instalación y determinación de su conformidad con requisitos específicos o, sobre la base del juicio profesional, con requisitos generales (41).
<b>Tercero Autorizado</b>	Persona física o moral autorizada por la Secretaría para emitir los dictámenes sobre la bioequivalencia de los medicamentos de comparación y sobre los protocolos de investigación en medicamentos (41).
<b>Transferencia de Tecnología</b>	
<b>Unidad de verificación</b>	La persona física o moral que realiza actos de verificación (42).
<b>Validación</b>	
<b>Verificación</b>	

## 7 MARCO REGULATORIO APLICABLE A TERCEROS AUTORIZADOS

El marco regulatorio aplicable involucra los lineamientos internacionales tanto para la investigación clínica como para la operación de la unidad analítica y las regulaciones nacionales aplicables a este tipo de establecimientos.

### 7.1 DECLARACIÓN DE HELSINKI

La asociación médica mundial promulgó la declaración de Helsinki como propuesta de principios éticos para la investigación médica en seres humanos. En la investigación médica, se debe proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de quienes participan en la investigación (14).

Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus países, así como las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional elimine cualquier medida de protección establecida para las personas que participan en la investigación. Los riesgos deben ser evaluados, monitoreados y documentados continuamente por el investigador (14).

### 7.2 LINEAMIENTOS DE EMA DE UNA INVESTIGACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA.

Dos medicamentos que contienen la misma sustancia activa son considerados bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticamente o son alternativas farmacéuticas y su biodisponibilidad después de la administración en la misma dosis molar se encuentra dentro de los límites aceptables predefinidos. Estos límites aseguran el comportamiento comparable in vivo, en términos de seguridad y eficacia (17).

En estudios de BE, la curva del tiempo contra la concentración plasmática generalmente se usa para estimar la velocidad y extensión de la absorción. Los parámetros farmacocinéticos seleccionados y los límites de aceptación permiten tomar una decisión sobre la BE de los medicamentos examinados: el área bajo la curva, refleja la extensión de la exposición.  $C_{max}$ , la máxima concentración plasmática o pico de exposición, y el tiempo para la concentración máxima plasmática,  $t_{max}$ , son parámetros influenciados por la velocidad de absorción (17).

Los lineamientos europeos especifican requerimientos del diseño, conducta y evaluación de los estudios de BE. Estos dirigen las recomendaciones para los estudios de BE para las formulaciones de liberación inmediata con acción sistémica (17).

Después de la validación del método analítico, se lleva a cabo el estudio de las muestras de los voluntarios. Para asegurar la aceptación de la corrida analítica, las muestras para el control de calidad y los estándares de calibración deben procesarse de acuerdo con el método analítico validado (18).

### 7.3 LINEAMIENTOS FDA

La farmacocinética es el estudio de un medicamento administrado en forma oral. Un importante pronóstico de un estudio farmacocinético, es la estimación de cuántos de los constituyentes activos del medicamento alcanzan su sitio de acción. Dado que este tipo de estimación no es fácil, se utiliza la concentración del medicamento en la sangre. Esta concentración del fármaco es lo que se define como BD (78).

La guía "*Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*" proporciona lineamientos para probar las recomendaciones, diseñados para para dirigir los estudios que proporcionan información para demostrar biodisponibilidad y BE (20).

En el laboratorio analítico se establece la validación y verificación. Los PNOs generales y específicos son esenciales para una validación apropiada del método analítico, así como la documentación de los estudios

que se llevaron a cabo con éxito deben contar con el reporte de la validación. La base de datos y el control de calidad deben estar documentados y disponibles para inspecciones y auditorías.

La documentación requerida por FDA incluye:

- Datos e informes del desarrollo y validación del método,
- Reportes de la aplicación de cualquier método para estudio de análisis de muestras analíticas,
- Sumario general informativo que incluya las limitaciones de uso.

Toda la documentación relevante necesaria para reconstruir el estudio tal como se llevó a cabo y se reportó. La documentación relevante incluye, pero no está limitada a: fuente primaria, protocolos y reportes, todo lo que apoye la operación, el procedimiento las condiciones ambientales y la correspondencia de entre las partes involucradas. Sin importar el soporte de los documentos, simultáneo a la actividad, y las correcciones posteriores no deben cubrir el dato original. Las bases para cambiar o reprocesar datos deben documentarse con suficiente detalle, y se debe mantener el registro original (19, 20).

## 7.4 OTRAS GUIAS INTERNACIONALES

### 7.4.1 CONSIDERACIONES GENERALES PARA LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA PRESENTADOS EN NDAS O INDS

Esta guía tiene un apartado con otros enfoques (no para implementación) para apoyar los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, y uno más para soluciones y otras formas de dosificación. Uno más para enfoque in vitro y temas especiales entre ellos para fármacos con alta variabilidad intra-sujeto (19).

### 7.4.2 ICH E6 (R1) GOOD CLINICAL PRACTICE: CONSOLIDATED GUIDANCE.

La Guía ICH E6 de Buenas Prácticas Clínicas indica los documentos esenciales para la conducción de un ensayo clínico, antes de comenzar los ensayos de la fase clínica, durante la conducción del ensayo y después de haberlo terminado (27).

### 7.4.3 ICH E8 HARMONIZED TRIPARTITE GUIDELINE GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS.

La Guía ICH E8 de Consideraciones Generales para los Ensayos Clínicos, presenta el punto de vista de seguridad y eficacia y describe los principios aceptados internacionalmente (27).

### 7.4.4 ICH E9 HARMONIZED TRIPARTITE GUIDELINE STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS.

La Guía ICH E9 fue escrito con la intención de armonizar los principios de la metodología estadística aplicados a ensayos clínicos para aplicaciones de mercadeo en Europa, Japón y Estados Unidos (28).

### 7.4.5 GUÍA WHO PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS PARA EL ENSAYO DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

La documentación del estudio equivalencia con el medicamento de comparación deben solicitarse por las autoridades para el registro de cualquier medicamento. Los estudios del medicamento deben efectuarse para el mercado al cual está destinado. La farmacocinética, la farmacodinamia y los estudios clínicos comparativos deben llevarse a cabo de acuerdo con los pre-requisitos para un estudio clínico. Toda la investigación que involucre humanos, debe conducirse de acuerdo con los principios éticos de Helsinki,

los Lineamientos éticos internacionales emitidos por el Consejo para los terceros autorizados Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y leyes y regulaciones locales (38).

Estudios In vivo: Para ciertas formas de APIs y formas de dosificación, la documentación de equivalencia in vivo, a través de un estudio de bioequivalencia, un estudio farmacodinámico o estudio clínico comparativo, tiene una importancia primordial. Este estudio de equivalencia es necesario cuando hay un riesgo de posibles diferencias en la biodisponibilidad que puede impactar la equivalencia terapéutica (38).

En los estudios in vitro puede ser apropiada la documentación de equivalencia para ciertas APIs y formas de dosificación. El enfoque in vitro para productos orales que actúan sistemáticamente, utilizar el examen de disolución, como primera herramienta de exclusión del Control de la Calidad (38).

#### 7.4.6 GUÍA WHO “LINEAMIENTOS PARA LOS REQUISITOS DE AUTORIZACIÓN DE MERCADO

Recomienda que para proporcionar los requerimientos in vivo e in vitro apropiados para asegurar la intercambiabilidad de un producto farmacéutico sin comprometer la calidad, eficacia y seguridad de un medicamento, las autoridades regulatorias locales deben asegurar:

- Cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura (GMP)
- Especificaciones del Control de la Calidad
- Intercambiabilidad de los productos farmacéuticos

Los productos farmacéuticos genéricos deben demostrar los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que los originales. Además, se debe comprobar que son equivalentes terapéuticamente e intercambiables con el medicamento de comparación (30).

La guía de Canadá, proporciona apoyo a los profesionales en el cuidado de la salud y de la industria para el cumplimiento de la regulación local. Es de cumplimiento voluntario, lo que permite ser flexibles (23).

## 7.5 LEYES NACIONALES

### 7.5.1 LEY GENERAL DE SALUD

El artículo 100 del Título Quinto de la Ley General de Salud declara:

“La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente a lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;
- II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;
- III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;
- IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud; [Fracción reformada DOF 30-01-2012](#)
- V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

- La realización de estudios genómicos poblacionales deberá formar parte de un proyecto de investigación; [Fracción reformada DOF 14-07-2008](#)
- VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad, muerte del sujeto en quien se realice la investigación; [Fracción reformada DOF 14-12-2011, 08-04-2013](#)
  - VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica del sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda, y [Fracción adicionada DOF 14-12-2011](#)
  - VIII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación. [Fracción recorrida DOF 14-12-2011](#)

Y en el Artículo 102 del mismo título indica:

“La secretaría de Salud podrá autorizar con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos. Al efecto, los interesados deberán presentar la documentación siguiente: [Párrafo reformado DOF 27-03-1987, 07-05-1997](#)

- I. Solicitud por escrito,
- II. Información básica farmacológica y preclínica del producto;
- III. Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere;
- IV. Protocolo de Investigación, y
- V. Carta de aceptación de la institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma.

Los interesados podrán presentar su solicitud, dictamen emitido por tercero autorizado para tal efecto por la secretaría de salud, el cual deberá contener el informe técnico correspondiente, relativo a la seguridad y validez científica del protocolo de investigación de que se trate, de conformidad con las disposiciones aplicables, en cuyo caso la secretaría de salud deberá resolver lo conducente, en un plazo máximo de treinta días hábiles, contados a partir del día siguiente al de la presentación de la solicitud y del dictamen emitido por el tercero autorizado. [Párrafo adicionado DOF 30-01-2012](#)

Para los efectos del párrafo anterior, el Ejecutivo a través de la secretaría, mediante disposiciones de carácter general, establecerá los requisitos, pruebas y demás requerimientos que deberán cumplir aquellas personas interesadas en ser reconocidos como terceros autorizados. [Párrafo adicionado DOF 30-01-2012](#)

Y el artículo 102 Bis. “La secretaría de salud podrá habilitar como terceros autorizados para lo dispuesto en este capítulo, a las instituciones destinadas a la investigación para la salud, que cumplan con los requisitos establecidos en el artículo 391 Bis de esta Ley y las demás disposiciones que establezcan las disposiciones reglamentarias. [Artículo adicionado DOF 30-01-2012](#)

Artículo 222. La secretaría de salud sólo concederá la autorización correspondiente a los medicamentos, cuando se demuestre que éstos, sus procesos de producción y las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, que cumple con lo establecido en esta ley y demás disposiciones generales, y tomará en cuenta, en su caso, lo dispuesto por el artículo 428 de esta ley.

Para el otorgamiento de registro sanitario a cualquier medicamento, se verificará previamente el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y del proceso de producción, así como la certificación de sus principios activos. Las verificaciones se llevarán a cabo por la Secretaría o sus terceros autorizados o, de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente

del país de origen siempre y cuando existan acuerdos de reconocimiento en esta materia entre las autoridades competentes de ambos países. [Artículo reformado DOF 27-03-1987, 27-04-2010](#)

En el artículo 380 se indica que la autoridad sanitaria competente podrá revocar las autorizaciones que haya otorgado, en el inciso VII Bis. Cuando resulten falsos los dictámenes proporcionados por terceros autorizados.

Artículo 391 Bis. La Secretaría de Salud podrá expedir certificados, autorizaciones o cualquier otro documento, con base en la información, comprobación de hechos o recomendaciones técnicas que proporcionen terceros autorizados de conformidad con:

- I. El procedimiento para la autorización de terceros tendrá por objeto el aseguramiento de la capacidad técnica y la probidad de esos agentes;
- II. Las autorizaciones de los terceros se publicarán en el DOF y señalarán expresamente las materias para las que se otorgan;
- III. Los dictámenes de los terceros tendrán el carácter de documentos auxiliares del control sanitario, pero además tendrán validez general en los casos y con los requisitos establecidos en la LGMN;
- IV. Los terceros autorizados serán responsables con los titulares de las autorizaciones de certificados que se expidan con base en sus dictámenes y recomendaciones, del cumplimiento de las disposiciones sanitarias, durante el tiempo y con las modalidades que establezcan las disposiciones reglamentarias de esta ley, y
- V. La secretaría de salud podrá reconocer centros de investigación y organizaciones nacionales e internacionales del área de salud, que podrán fungir como terceros autorizados para los efectos de este artículo (36).

## 7.6 DECRETOS

### 7.6.1 DECRETO POR EL QUE SE REFORMAN, ADICIONAN Y DEROGAN DIVERSAS DISPOSICIONES DEL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD.

El Título Tercero Bis, Capítulo Único “Terceros Autorizados” define tercero autorizado a la persona física o moral autorizada por la Secretaría para emitir los dictámenes sobre la bioequivalencia de los medicamentos de comparación y sobre los protocolos de investigación en medicamentos. El resultado de las pruebas que realice el tercero autorizado, se hará constar en un dictamen. Dichos dictámenes tendrán validez ante la Secretaría conforme a las funciones que le hayan sido autorizadas al tercero (15).

## 7.7 REGLAMENTOS

### 7.7.1 REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD

Tiene por objeto reglamentar el control sanitario de los insumos para la salud, así como de los establecimientos, actividades y servicios relacionados con los mismos. Entre otros requisitos aplicables, el artículo 38 menciona las reacciones adversas de los medicamentos. Con respecto a los medicamentos genéricos intercambiables, en el Capítulo VII se reglamentan del artículo 72 a 80 (70).

### 7.7.2 REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD.

Fundamentado en el decreto por el que se adicionó el artículo 4o Constitucional (1983), donde se garantiza el derecho a la protección de la salud (72).

Para garantizar el cumplimiento de los aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación y establecer los criterios técnicos para controlar que la investigación en seres humanos sea eficaz y evite riesgos (72).

El capítulo II de este reglamento, artículo 66 reformado el 02-04-2014, se consideran los estudios que se llevan a cabo desde que se administran por primera vez al ser humano hasta que se obtienen datos sobre su eficacia, calidad y seguridad terapéutica en grandes grupos de población, considerando las fases I a IV del estudio clínico (72).

Para obtener la autorización como tercero autorizado, el interesado deberá cumplir con los requisitos ARTICULOS 74 BIS 4, 5, 6, 7, 8, 9 según los requisitos adicionados DOF 02-04-2014. Uno de los primordiales es contar con procedimientos normalizados de operación que garanticen la calidad en el desempeño de sus funciones (72).

### 7.7.3 REGLAMENTO DE LA COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

El Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, tiene por objeto establecer la Comisión Federal para la Protección contra riesgos sanitarios que tiene las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitario en materia de medicamentos (72).

## 7.8 NORMAS OFICIALES MEXICANAS

### 7.8.1 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-003-SEGOB-2011, SEÑALES Y AVISOS PARA PROTECCIÓN CIVIL- COLORES, FORMAS Y SÍMBOLOS A UTILIZAR.

Esta norma rige en todo el territorio nacional y su objetivo es apoyar con la implementación de señales y avisos de protección civil que permitan identificar áreas o condiciones que representen riesgo para la salud e integridad física, así como ubicar equipos de respuesta a emergencias (45).

### 7.8.2 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-004-SSA3-2012, DEL EXPEDIENTE CLÍNICO.

Esta Norma establece los criterios científicos, éticos, tecnológicos y administrativos obligatorios en la elaboración, integración, uso, manejo, archivo, conservación, propiedad, titularidad y confidencialidad del expediente clínico y es de observancia obligatoria para el personal del área de salud y los establecimientos prestadores de servicio de atención médica de los sectores público, social y privado, incluidos los consultorios (46).

### 7.8.1 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-007-SSA3-2011, PARA LA ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LOS LABORATORIOS CLÍNICOS.

Aplica para las Unidades Clínica y Analítica de los terceros autorizados, puesto que esta norma define al Laboratorio clínico, como el establecimiento público, social o privado, legalmente establecido, independiente o ligado a otro establecimiento para la atención médica de sujetos de estudios hospitalarios o ambulatorios, que tenga como finalidad realizar análisis físicos, químicos o biológicos de diversos componentes y productos del cuerpo humano, cuyos resultados coadyuvan en el estudio, prevención, diagnóstico, resolución y tratamiento de los problemas de salud (47).

---

7.8.2 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-008-SCFI-2002, SISTEMA GENERAL DE UNIDADES DE MEDIDA.

En esta Norma se establecen las definiciones, símbolos y reglas de escritura de las unidades del Sistema Internacional de Unidades (SI), que constituyen el Sistema General de Unidades de Medida, utilizado en los diferentes campos de la ciencia, la tecnología, la industria, la educación y el comercio (48).

---

7.8.3 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-012-SSA3-2012, QUE ESTABLECE LOS CRITERIOS PARA LA EJECUCIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD EN SERES HUMANOS.

De observancia obligatoria establecimientos que pretendan llevar a cabo o realicen actividades de investigación para la salud en seres humanos. Establece los criterios normativos de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos para el empleo de medicamentos en seres humanos (49).

---

7.8.4 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-016-SSA3-2012, QUE ESTABLECE LAS CARACTERÍSTICAS MÍNIMAS DE INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO DE HOSPITALES Y CONSULTORIOS DE ATENCIÓN MÉDICA ESPECIALIZADA.

Con respecto a las características mínimas de infraestructura deben cubrirse los requisitos para hospitalización de adultos (50).

---

7.8.5 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-019-STPS-2011, CONSTITUCIÓN, INTEGRACIÓN, ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LAS COMISIONES DE SEGURIDAD E HIGIENE.

Aplica en todos los centros de trabajo en todo el territorio nacional, en los cuales debe haber una comisión que verifique y apoye para proponer medidas para prevenir los riesgos de trabajo (51).

---

7.8.6 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-026-STPS-2008, COLORES Y SEÑALES DE SEGURIDAD E HIGIENE, E IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS POR FLUIDOS CONDUCIDOS EN TUBERÍAS.

Establece los requerimientos en cuanto a los colores y señales de seguridad e higiene y la identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías. Rige en todo el territorio nacional (52).

---

7.8.7 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM 027-SSA3-2013, REGULACIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD. QUE ESTABLECE LOS CRITERIOS DE FUNCIONAMIENTO Y ATENCIÓN EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS DE LOS ESTABLECIMIENTOS PARA LA ATENCIÓN MÉDICA.

Establece las características y requerimientos mínimos de infraestructura física y equipamiento, los criterios de organización y funcionamiento del servicio de urgencias en los establecimientos para la atención médica, así como las características del personal profesional y técnico del área de la salud que interviene, lo que conjuntamente con el cumplimiento de otras disposiciones jurídicas aplicables, permiten brindar a los sujetos de estudio la atención médica inmediata, segura y con calidad que requiere para enfrentar el estado de urgencia que lo aqueja (53).

---

7.8.8 NOM-030-STPS-2009. SERVICIOS PREVENTIVOS DE SEGURIDAD Y SALUD EN EL TRABAJO-FUNCIONES Y ACTIVIDADES.

En esta NOM se declara que la alta dirección debe designar un responsable de seguridad y salud en el trabajo para llevar a cabo las funciones y actividades preventivas de seguridad y salud en el centro de trabajo. También es su responsabilidad asegurar la capacitación en salud en el trabajo (54).

Entre las funciones de éste está elaborar un diagnóstico integral con base en un programa de seguridad y salud en el trabajo. También debe establecer los mecanismos de respuesta inmediata cuando se detecte un riesgo grave o inminente (54).

---

7.8.9 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-052-SEMARNAT-2005, QUE ESTABLECE LAS CARACTERÍSTICAS, EL PROCEDIMIENTO DE IDENTIFICACIÓN, CLASIFICACIÓN Y LOS LISTADOS DE LOS RESIDUOS PELIGROSOS.

De observancia obligatoria, establece el procedimiento para identificar si un residuo es peligroso, incluyendo los listados de los residuos peligrosos y las características que hacen que se consideren como tales (55).

---

7.8.10 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-054-SEMARNAT-1993, QUE ESTABLECE EL PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR LA INCOMPATIBILIDAD ENTRE DOS O MÁS RESIDUOS CONSIDERADOS COMO PELIGROSOS POR LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-052-SEMARNAT-1993.

Proporciona tablas de incompatibilidad de los residuos dando un número a cada compuesto, una lista de los grupos reactivos y un código de reactividad que indica las consecuencias de la reacción (56).

---

7.8.11 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2015, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS.

Es de observancia obligatoria para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos para uso humano y/o con fines de investigación. Proporciona lineamientos para el SGC, especialmente la incorporación de las buenas prácticas y la gestión de riesgos. Durante la investigación a las desviaciones, debe aplicarse un análisis de causa raíz. Deben identificarse acciones correctivas y/o preventivas adecuadas (CAPA) en respuesta a las investigaciones realizadas (54).

---

7.8.12 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-2005, ESTABILIDAD DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS.

Establece las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad, su diseño y ejecución, para los medicamentos de uso humano y medicamentos con fines de investigación. Los estudios de estabilidad de medicamentos, son la evidencia científica que demuestran su periodo de vida útil, permiten asignar los periodos de caducidad y establecer las condiciones de almacenamiento y transporte (58).

---

7.8.13 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, PROTECCIÓN AMBIENTAL - SALUD AMBIENTAL - RESIDUOS PELIGROSOS BIOLÓGICO-INFECTIOSOS - CLASIFICACIÓN Y ESPECIFICACIONES DE MANEJO.

Establece la clasificación de los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) así como las especificaciones para su manejo. Es de observancia obligatoria para los establecimientos que generen

residuos peligrosos biológico-infecciosos y los prestadores de servicios a terceros que tengan relación directa con los mismos (59).

---

#### 7.8.14 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-164-SSA1-2015, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS.

Aporta requisitos aplicables dentro del Sistema de Gestión de la Calidad, principalmente con respecto a la documentación (60).

---

#### 7.8.15 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.

Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano (61).

---

#### 7.8.16 NORMA OFICIAL MEXICANA 177-SSA1:2013. 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 DE INTERCAMBIABILIDAD. REQUISITOS PARA REALIZAR LOS ESTUDIOS DE BIOCOMPARABILIDAD. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS, CENTROS DE INVESTIGACIÓN O INSTITUCIONES HOSPITALARIAS QUE REALICEN LAS PRUEBAS DE BIOCOMPARABILIDAD.

En esta tesis únicamente se mencionarán los documentos requeridos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Para cumplir con los estándares de calidad internacionales, la Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de evaluación de productos biotecnológicos determinará las pruebas de biocomparabilidad caso por caso (62).

Los medicamentos genéricos deben cumplir con pruebas de intercambiabilidad, y los medicamentos biotecnológicos biocomparables deben cumplir con pruebas de biocomparabilidad. Los medicamentos con la categoría de genéricos, son las especialidades farmacéuticas que cumplen con las pruebas de intercambiabilidad señaladas por el Consejo de Salubridad General. Los medicamentos biotecnológicos biocomparables, son aquellos medicamentos biotecnológicos de prueba que demuestran ser biocomparables con un medicamento biotecnológico de referencia (62).

Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos es necesario realizar, de manera científica, pruebas que demuestren que éstos son equivalentes con respecto al medicamento de referencia dentro de un intervalo definido. Entre las principales pruebas, están las de biodisponibilidad (BD), Bioequivalencia (BE), y la comparación de perfiles de disolución (62).

---

#### 7.8.17 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2012, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA.

De observancia obligatoria en el territorio nacional para las dependencias y entidades de la Administración Pública y las personas físicas o morales de los sectores social y privado, instituciones o establecimientos

donde se realiza investigación para la salud, así como para los titulares de los registros sanitarios o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de medicamentos y vacunas (63, 65).

---

#### 7.8.18 NORMA TÉCNICA NÚMERO 313, PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS E INFORMES TÉCNICOS DE INVESTIGACIÓN EN LAS INSTITUCIONES DE ATENCIÓN A LA SALUD.

Esta norma técnica se emite con fundamento en lo dispuesto por los Artículos 13 Inciso A, Fracción I, 14 y 96 de la Ley General de Salud, 5o. Inciso A y 113 al 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y Artículo 22 Fracción V del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. Su objetivo es establecer los requisitos para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación y es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional (NORMA técnica número 313, para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud. 1988).

Artículo 20.- Los anexos a los que hace mención la Fracción VII del Artículo 11 de esta norma técnica son los siguientes:

- I. Instrumentos de recolección de la información e instructivos, y
- II. Los demás que requiera la propia Institución o que el investigador principal considere necesarios (66).

---

#### 7.8.19 NORMA TÉCNICA NO. 314, PARA EL REGISTRO Y SEGUIMIENTO EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD.

El artículo 10 de esta norma técnica indica que, para registrar todo proyecto de investigación autorizado para su ejecución, según lo establecido en la Fracción III del Artículo 6o. de la misma norma técnica, el titular del área de investigación de la Institución presentará los datos de identificación en un listado. Esta Norma menciona que el área de aplicación de los resultados de la investigación clínica que competen a los terceros autorizados, es la de insumos para la salud (67).

---

#### 7.8.20 NORMA TÉCNICA NO. 315. PARA EL FUNCIONAMIENTO DE COMISIONES DE INVESTIGACIÓN EN LAS INSTITUCIONES DE ATENCIÓN A LA SALUD.

Esta Norma técnica contiene las disposiciones generales para el funcionamiento de las comisiones de investigación en las instituciones de atención a la salud. En el artículo 18 donde habla sobre los criterios para la evaluación de las investigaciones, en el inciso II menciona Calidad o rigor científico-técnico: referido a la consistencia metodológica de la fundamentación y diseño de la investigación, lo que queda claramente descrito en el artículo 19 (68).

---

#### 7.8.21 NMX-EC-17020-IMNC-2014

Contiene los requisitos para la competencia de las unidades que realizan verificación, para la imparcialidad y coherencia de sus actividades de verificación. La realización del servicio de verificación requiere normalmente del ejercicio de un juicio profesional. Las actividades de verificación pueden coincidir con las actividades de ensayo y certificación cuando estas actividades tienen características comunes (42).

---

#### 7.8.22 NMX-CC-19011-IMNC-2012. DIRECTRICES PARA LA AUDITORÍA DE SISTEMAS DE GESTIÓN.

Aplicable a todas las organizaciones que necesitan realizar auditorías internas o externas de sistemas de gestión, proporcionando orientación sobre los principios de auditoría, la gestión de un programa de auditoría y la evaluación de la competencia de auditores (44).

## 7.9 GUÍAS COFEPRIS

### 7.9.1 COFEPRIS “LINEAMIENTOS PARA LA EVALUACIÓN DE CANDIDATOS Y AUTORIZACIÓN DE UNIDADES DE VERIFICACIÓN TERCEROS AUTORIZADOS AUXILIARES EN EL CONTROL SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS”

De acuerdo con los “Lineamientos para la evaluación de candidatos y autorización de unidades de verificación a terceros autorizados auxiliares en el control sanitario de medicamentos y dispositivos médicos” emitido por COFEPRIS en 2012, los terceros autorizados deben contar con un Sistema de Gestión de Calidad Un Manual de Calidad basado en la norma: NMX-EC-17020-IMNC-2014 (24).

El Tercero Autorizado estará sujeto a visitas técnicas de vigilancia por parte de la Comisión de Operación Sanitaria (COS) y de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), con la finalidad de verificar que se mantienen las condiciones bajo las cuales se otorgó la autorización, conforme al artículo 215 del Reglamento de Insumos para la Salud. Los presentes lineamientos se emiten de conformidad con los Artículos 391 BIS de la Ley General de Salud y 212 del Reglamento de Insumos para la Salud (11, 24).

### 7.9.2 LINEAMIENTOS OPERATIVOS PARA LAS UNIDADES DE VERIFICACIÓN TERCEROS AUTORIZADOS AUXILIARES EN EL CONTROL SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

El Tercero Autorizado tiene la finalidad de:

- Ampliar la cobertura de las actividades que realiza la autoridad sanitaria,
- Expedir informes técnicos que la COFEPRIS puede reconocer para actos de autoridad y
- Evaluar, de conformidad con los procedimientos normalizados y el sistema de gestión de calidad, la documentación de los particulares para que éstos puedan someterla a resolución definitiva de la autoridad sanitaria (12).

El informe técnico favorable (pre-dictamen) del tercero autorizado no elimina la evaluación y no sustituye el dictamen que emite la autoridad sanitaria. Es importante resaltar que los Terceros Autorizados sólo emiten informes técnicos favorables, los cuales son utilizados por la Autoridad para tomar decisiones con respecto a trámites (12).

La vigencia de la autorización como tercero será por dos años a partir de la expedición de la misma y deberá renovarse un mes antes de concluir su vigencia. Dicha renovación estará sujeta a la evaluación correspondiente por parte de la autoridad sanitaria, de conformidad con los métodos y procedimientos que al efecto considere aplicables (12).

Un Tercero Autorizado podrá realizar la evaluación de trámites de Nuevos Registros, Modificaciones y Prórrogas para Medicamentos y Dispositivos Médicos si su autorización así lo faculta. **La función de un tercero autorizado no operará para los registros relacionados con biotecnológicos y hemoderivados** (12).

Los Terceros Autorizados deberán en todo momento ajustarse a la normatividad aplicable, evitar conflictos de intereses y mantener la confidencialidad con sus clientes. Además, deberán presentar ante la autoridad

sanitaria informes periódicos semestrales de los servicios que preste, así como aquellos informes que les sean requeridos por parte de la autoridad (12).

Un SGC es un sistema dinámico que evoluciona en el tiempo mediante periodos de mejora. La norma NMX-CC-9000-IMNC-2015, además de las normas ISO-9001-2015 y la NMX-CC-9004-IMNC-2000, son las normas de calidad aplicables a sistemas de gestión de la calidad que mejora continuamente (35). Desde finales del año 2011, todas las normas de sistemas de gestión tienen el formato del Anexo SL y las nuevas adoptarán este modelo, así como las existentes en su próxima revisión deben migrar a este modelo. Hasta 2015 se han publicado con base en el Anexo SL, las normas descritas en la siguiente tabla:

**TABLA 2 COMPARATIVA DE LA NORMA ISO 30301:2011 (SGD) CON LA NORMA 9001:2015 (SGC).**

NORMA ISO 30301:2011	NORMA ISO 9001:2015
PRÓLOGO	PRÓLOGO
INTRODUCCIÓN	INTRODUCCIÓN
1.OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN	1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN
2. REFERENCIAS NORMATIVAS	2. REFERENCIAS NORMATIVAS
3. TÉRMINOS Y DEFINICIONES	3. TÉRMINOS Y DEFINICIONES
4. CONTEXTO DE LA ORGANIZACIÓN	4. CONTEXTO DE LA ORGANIZACIÓN
4.1 Comprensión de la organización y su contexto.	4.1 Conocimiento de la organización y de su contexto.
4.2 Requisitos de negocio, legales y de otra índole.	4.2 Comprensión de las necesidades y expectativas de las partes interesadas.
4.3 Definición del alcance del SGD.	4.3 Determinación del alcance del SGD.
	4.4 Sistema de gestión de la calidad.
5. LIDERAZGO	5. LIDERAZGO
5.1 Compromiso de la dirección.	5.1 Liderazgo y Compromiso.
5.2 Política.	5.2 Política.
5.3 Roles Organizativos, responsabilidades y competencias.	5.3 Roles, responsabilidades y autoridades en la organización.
6. PLANIFICACIÓN	6. PLANIFICACIÓN
6.1 Acciones para el tratamiento de riesgos y oportunidades.	6.1 Acciones para tratar riesgos y oportunidades.
6.2 Objetivos de gestión documental y planes para alcanzarlos.	6.2 Objetivos de calidad y planificación para lograrlos.
7. SOPORTE.	7. SOPORTE.
7.1 Recursos.	7.1 Recursos.
7.2 Capacitación.	7.2 Competencia.
7.3 Concienciación y Formación	7.3 Toma de Conciencia.
7.4 Comunicación.	7.4 Comunicación.
7.5 Documentación.	7.5 Información Documentada.
	7.5.1 Generalidades.
	7.5.2 Creación y Actualización.
	7.5.3 Control de la Información documentada.
8. OPERACIÓN.	8. OPERACIÓN.
8.1 Planificación y Control de Operaciones.	8.1 Planificación y Control Operacional.
8.2 Diseño de los procesos de gestión documental.	
8.3 Implementación de las aplicaciones de gestión documental.	
9. EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL SGD.	9. EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL SGC.
9.1 Supervisión, medición, análisis y evaluación.	9.1 Supervisión, medición, análisis y evaluación.
9.2 Sistema de Auditoría interna.	9.2 Auditoría interna.
9.3 Revisión por la Dirección.	9.3 Revisión por la Dirección.
10. MEJORA.	10. MEJORA.
10.1 Control de las no conformidades y acciones correctivas.	10.1 no conformidades y acciones correctivas.
10.2 Mejora continua.	10.2 Mejora continua.

f

## 9 ANEXO SL

La guía ISO 83 “Estructura de alto nivel y texto idéntico para términos y definiciones de sistemas de manejo estándar y sistemas de manejo con núcleo común”, introduce la estructura que ahora ya es conocida en las organizaciones como “Anexo SL”. El TMB (*Technical Management Board*), responsable de los trabajos técnicos de la ISO, emite el Anexo SL, con el objetivo de desarrollar NSG (Normas de sistemas de gestión) consistentes y compatibles entre ellas. todos los TC (Comités Técnicos) deben seguir desde ahora la estructura del Anexo SL, que representa para todas las normas ISO:

- Estar adaptadas a una estructura de alto nivel.
- Disponer de texto básico idéntico.
- Existencia de términos comunes y de definiciones básicas.

La NMX-CC-9001-2015 proporciona un modelo para un sistema de gestión de la calidad en la que los beneficios principales son:

- La optimización del uso de los recursos.
- La mejora en gestión de riesgos.
- Aumento en la satisfacción del cliente mediante el cumplimiento de sus expectativas sobre el servicio.

La mayoría de las organizaciones basan su sistema de gestión en más de una norma, cada una de ellas presenta diferente estructura, requisitos y terminología. Implantarlas y certificarlas por separado requiere tiempo y recursos, generando el reto para integrarlas de la mejor forma. El Anexo SL aplica a todas las normas de sistemas de gestión, como las ISO, las especificaciones de acceso público (PAS) y especificaciones técnicas (TS). Es recomendable para todas las organizaciones que manejen sistemas de gestión integrados, incluyendo el tercero autorizado; basar el Sistema de Gestión de la Calidad en el Formato del Anexo SL. Utilizarlo evitará conflictos, duplicidades y confusiones (5, 9, 33, 35).

Estructura de Alto Nivel ISO 9001:2015.

1. Objeto y Campo de Aplicación.
2. Referencias Normativas
3. Términos y Definiciones
4. Contexto de los terceros autorizados
5. Liderazgo
6. Planificación
7. Soporte
8. Operación
9. Evaluación del desempeño
10. Mejora (5, 9, 33).

### 9.1 NORMAS CON FORMATO DEL ANEXO SL.

ID es uno de los términos comunes y definiciones esenciales para las normas de sistemas de gestión que se proporcionan en el Anexo SL del Suplemento ISO consolidado de la Parte 1 de las Directivas ISO/IEC (39).

Desde aproximadamente finales del año 2011, todas las normas de sistemas de gestión tienen el formato del Anexo SL y las nuevas adoptarán este modelo, así como las existentes en su próxima revisión deben

migrar a este modelo. Hasta 2015 se han publicado con base en el Anexo SL, las normas descritas en la siguiente tabla:

**Tabla 3. NORMAS ISO PUBLICADAS CON EL FORMATO DEL ANEXO SL.**

NORMAS ISO publicadas con formato del Anexo SL	
ISO 30301:2011	Información y Documentación-Sistemas de Gestión de Documentos-Requisitos.
ISO 22301:2012	La seguridad societaria- Los sistemas de gestión de continuidad de negocio-Requisitos.
ISO 20121:2012	Sistemas de Gestión de la sostenibilidad de eventos-Requisitos con orientación para su uso.
ISO 39001:2012	Road-traffic safety (RTS) management systems-Requirements with guidance for use.
ISO/IEC 27001:2013	Sistemas de Gestión de la seguridad de la Información.
ISO 19600:2014	Sistemas de gestión del cumplimiento.
ISO 55001:2014	Asset Management-Requirements.
ISO 9001:2015	Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos.
ISO 14001:2015	Sistemas de gestión ambiental. Requisitos con orientación para su uso.

Para conseguir una mejora continua se utilizan los sistemas de gestión, que son normalmente operados de manera independiente. Sin embargo, existen elementos comunes que pueden gestionarse de manera integrada. Estos sistemas de gestión integrada tienen varios beneficios:

- Satisfacer los requisitos de todas las normas con un conjunto de políticas y procedimientos.
- Auditar más de un sistema al mismo tiempo, para optimizar los recursos.
- Mejora la eficiencia general evitando duplicar tareas
- Funciones y responsabilidades claramente definidas destacan objetivos comunes.
- Facilita la mejora continua de todos los sistemas de gestión.

La Norma UNE 66177:2005. Sistemas de Gestión. Guía para la integración de los Sistemas de Gestión, facilita las directrices para desarrollar, implantar y evaluar el proceso de integración de los sistemas de aquellas organizaciones que han decidido integrar total o parcialmente dichos sistemas en busca de una mayor eficacia de su gestión y de aumentar su rentabilidad. La Norma PAS 99 tiene como fin simplificar la implementación de múltiples normas del sistema y de cualquier evaluación del cumplimiento asociada. *British Standards Institution* publicó la primera versión en 2006 y la versión actualizada es PAS 99:2012 (6, 76).

La Norma ISO/IEC 17025:2005 contiene varios requisitos de competencia técnica que no están en la NMX-CC-9001-2015, aunque varios requisitos de gestión son comunes en ambas normas. En la norma ISO/IEC 17025 los Procesos de Realización del Producto/Servicio se encuentran dentro del punto 5.- "Requisitos Técnicos" e incluyen varios requisitos de competencias técnicas que no están cubiertos por la norma ISO 9001 como las comparaciones inter-laboratorios, la evaluación y estimación de la incertidumbre de los resultados, los contenidos de los informes de resultados. Otra diferencia se relaciona con los requisitos de documentación. En la nueva versión de la NMX-CC-9001-2015, son veintiuno los procedimientos documentados requeridos, diez de los cuales pertenecen a los Procesos de Mantenimiento del Sistema de Gestión y los otros nueve a los Procesos de Medición, Corrección y Mejora, y dos para los Procesos de Realización del Producto/Servicio. La norma ISO/IEC 17025 requiere que se documenten prácticamente todos los procesos del punto 5. "Requisitos Técnicos" (40, 43).

Los requisitos relacionados con los Procesos de Gestión de los Recursos, tanto en lo referente a recursos humanos como infraestructura, exigen una mayor rigurosidad, asociada a la especificidad de la actividad, en la ISO/IEC 17025 que en la ISO 9001. De lo anteriormente planteado es fácil concluir que la acreditación del Sistema de Gestión del laboratorio de acuerdo a los requisitos de la norma ISO/IEC 17025 es más laborioso y requiere más recursos que la certificación bajo la norma ISO 9001. Elementos claves:

- Las necesidades y expectativas de los clientes actuales del laboratorio.
- Los requisitos legales y reglamentarios aplicables.
- La política de crecimiento y desarrollo del laboratorio.

Los requisitos legales aplicables y la legislación a menudo incluyen puntos relativos a buenas prácticas en laboratorios y/o requisitos específicos sobre Sistemas de Gestión (9).

El Sistema de Gestión de Calidad (SGC) debe ser planificado, documentado y sistematizado y además debe monitorearse su eficacia. El SGC debe estar soportado por la política de calidad, apropiada al propósito y contexto del tercero autorizado que apoye su dirección estratégica y sirva como marco para establecer los objetivos de calidad. La política y objetivos de la calidad deben estar disponibles como información documentada y ser comunicados y entendidos por las partes interesadas. El Sistema de Gestión Documental (SGD), asimismo, debe ser diseñado, planificado, implantado, mantenido y sometido a mejora continua. El Manual de Calidad debe contener la descripción del sistema de Gestión de Calidad, incluyendo las responsabilidades de la dirección (40, 42, 43, 60).

La dirección debe designar al Responsable Sanitario, con la autoridad para garantizar que el Sistema de Gestión de Calidad se aplique y se mantenga. También debe asegurar que todas las partes del Sistema de Gestión de Calidad cuentan con los recursos adecuados, el personal competente, las instalaciones y equipos adecuados y suficientes (40, 42, 43, 60).

La Gestión de Calidad debe incorporar las normas de BPF, BPD, BPL y los principios de la Gestión de Riesgos, incluyendo el uso de las herramientas apropiadas. Los cambios requieren ser evaluados y aprobados antes de implementarse (incluyendo la autorización de las autoridades regulatorias). Se debe contar con un sistema de control de cambios que incorpore principios de gestión de riesgos, documentado y eficaz. Evaluar cualquier cambio para confirmar que se han alcanzado los objetivos de calidad (57, 60).

El director técnico es responsable de mantener actualizado el manual de procedimientos analíticos. Los procedimientos operativos debe estar escritos en forma entendible para el personal y accesibles en el lugar de trabajo (12).

El tercero autorizado es responsable de satisfacer las necesidades de los clientes, autoridades reglamentarias u organizaciones que otorgan reconocimiento. La Norma 17025 especifica los requerimientos generales para la competencia de los laboratorios que llevan a cabo los ensayos incluyendo el muestreo. Sean métodos estandarizados, no estandarizados o métodos desarrollados por el laboratorio (32).

El tercero autorizado debe evidenciar que los suministros, los reactivos y los materiales consumibles comprados, que afectan la calidad de los ensayos y/o calibraciones, no son utilizados hasta que hayan sido inspeccionados por una persona con conocimientos técnicos, para garantizar que el servicio o suministro adquirido cumple con los requisitos técnicos establecidos (43).

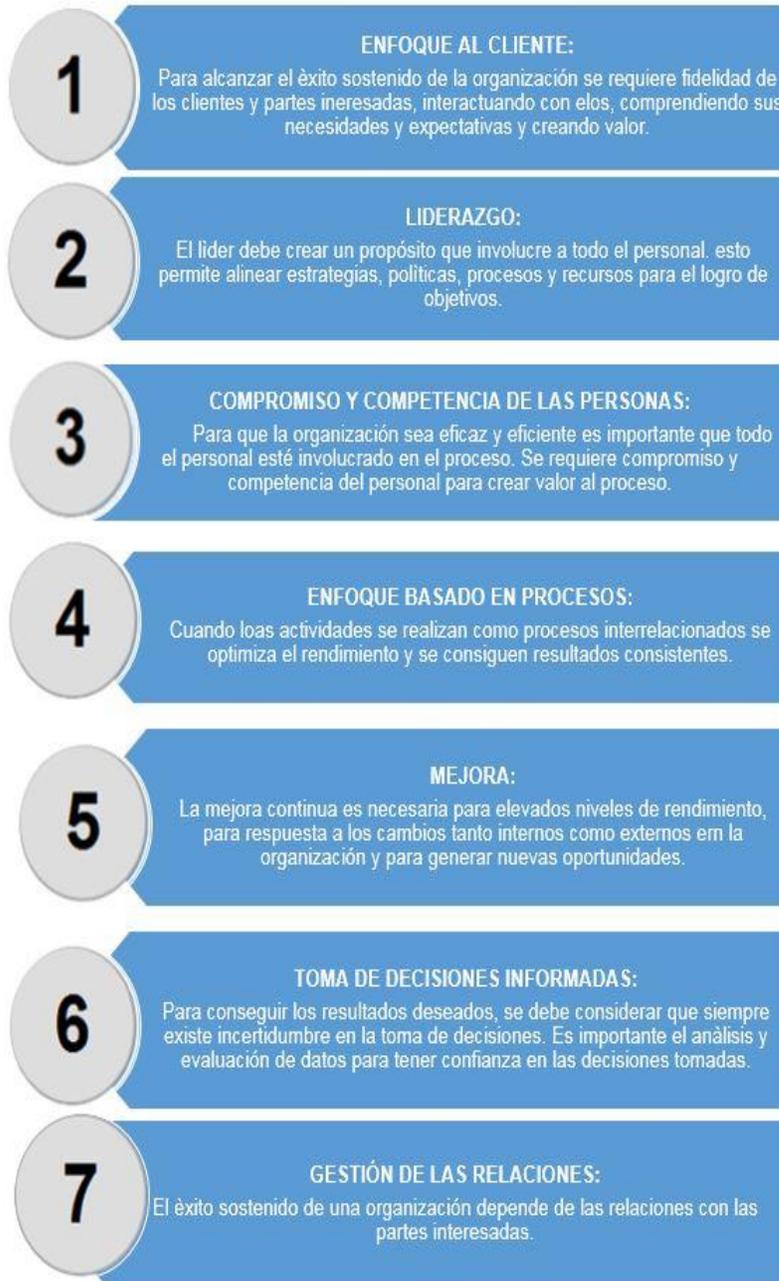
El sistema de gestión de calidad debe asegurar que:

- Los medicamentos se adquieran, conserven, suministren, se exporten o importen de conformidad con los requisitos de las Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución (BPAD).
- Los resultados se entreguen a sus destinatarios asegurando su calidad.
- Los registros se realicen cuando se lleve a cabo la actividad.
- Se documenten e investiguen las desviaciones a los procedimientos documentados.
- Se tomen las acciones correctivas y preventivas adecuadas (CAPA) para corregir las desviaciones y prevenirlas de acuerdo con los principios de la gestión de riesgos de calidad (43, 57, 60).

## 11.1 PRINCIPIOS DE GESTIÓN DE LA CALIDAD

Los principios de gestión de la calidad están descritos en la norma NMX-CC-9000-IMNC-2015, incluyendo una declaración de cada principio, una base racional de porqué es importante en la organización y ejemplos de los beneficios de cada principio, así como acciones típicas para mejorar el desempeño de la organización al aplicar el principio (40). Los principios de gestión de la calidad están descritos en la Figura 1:

Figura 1. PRINCIPIOS DE GESTIÓN DE LA CALIDAD.



## 11.2 ENFOQUE A PROCESOS

La comprensión y gestión de los procesos interrelacionados como un sistema contribuye a la eficacia y eficiencia de la organización en el logro de los resultados previstos. El enfoque a procesos implica la definición y gestión sistemática de los procesos y sus interrelaciones, con el fin de alcanzar los resultados previstos de acuerdo con la política de calidad y la dirección estratégica de la organización. La gestión de los procesos y el sistema en su conjunto puede alcanzarse utilizando el ciclo PHVA con un enfoque global de pensamiento basado en riesgos dirigido a aprovechar las oportunidades y prevenir resultados no deseados (40).

## 11.3 PENSAMIENTO BASADO EN RIESGOS.

El tercero autorizado necesita planificar e implementar acciones para abordar los riesgos y las oportunidades, lo cual establece una base para aumentar la eficacia del SGC y lograr mejores resultados. Debe contar con un Sistema de Gestión de Riesgos de Calidad que asegure de forma científica y sistemática las acciones para identificar, mitigar y controlar las potenciales fallas en las operaciones y procesos que afecten la calidad. La metodología para el Análisis de Riesgo debe sustentarse en herramientas de análisis que aseguren la gestión efectiva y lógica de las prioridades y estrategias para la gestión de riesgos de calidad (40, 60).

El laboratorio debe demostrar que cumple con los requisitos de seguridad establecidos y cuenta con un manual de bioseguridad disponible. Se deben de establecer procedimientos de higiene y seguridad, los cuales deben cubrir la salud, higiene y equipo de protección personal de acuerdo con las buenas prácticas. Debe existir un conjunto de procedimientos de la implementación, capacitación y calificación del personal encargado del Sistema de Gestión de Riesgos de Calidad. Se debe establecer la verificación continua del resultado de la Gestión de Riesgos de Calidad que garanticen su vigencia y la robustez del Sistema de Gestión Calidad (43, 56, 60).

## 11.4 COMPRENSIÓN DE LA ORGANIZACIÓN Y DE SU CONTEXTO.

El tercero autorizado debe determinar el alcance del SGC, las partes interesadas y las cuestiones externas e internas pertinentes para su propósito y su dirección estratégica, que afectan su capacidad para lograr los resultados previstos. No debe permitir que presiones comerciales, financieras o de otra índole comprometan la imparcialidad (40, 42).

La importancia de integrar en el desarrollo de fármacos la farmacocinética, la farmacodinamia y la toxicocinética, es que se toman decisiones importantes basadas en los resultados obtenidos en los estudios bio-analíticos. La biodisponibilidad se enfoca en la liberación de la parte del ingrediente activo del medicamento a uno o más sitios de acción. La bioequivalencia se enfoca en la comparación de las medidas de la liberación del ingrediente activo entre dos medicamentos (el de estudio y el original). La bioequivalencia promedio compara los promedios del medicamento de estudio y el de referencia. Se basa en la proporción de la medida promedio de biodisponibilidad del medicamento de prueba y la formulación de referencia sobre todos los sujetos individuales/pacientes de la población de estudio (4, 8, 69).

## 12 INFORMACIÓN DOCUMENTADA DEL SISTEMA DE GESTIÓN.

La alta dirección del tercero autorizado debe establecer, documentar y mantener políticas y objetivos para el cumplimiento de la NMX-EC-17020-IMNC-2014 y debe asegurarse que las políticas y los objetivos se entienden y se implementan a todos los niveles. Los sistemas de generación de documentos (físicos y electrónicos) deben estar escritos en español, ser validados, entendidos y controlados. Pueden existir en forma híbrida (parte en formato electrónico y otros en papel). Los documentos que contienen instrucciones deben redactarse de manera ordenada y ser fáciles de comprobar (42, 60).

### 12.1 TIPOS DE DOCUMENTOS.

Los documentos que conforman el sistema de documentación incluyen, pero no se limitan a:

- Manual de calidad.
- Gestión de la Información documentada.
- Perfiles de puestos.
- Programa de Auditorías.
- Programa de Capacitación.
- Gestión de los Equipos.
- Gestión de Quejas.
- Manejo de desviaciones y sistema CAPA.
- Control de cambios.
- Transferencia de Tecnología.
- Gestión de Riesgos (42, 57, 60).

De acuerdo con el requisito 10.1.2.6 de la NOM 004-SSA3-2012, del expediente clínico, la investigación clínica en seres humanos requiere carta consentimiento informado. Cada expediente de operación debe estar firmado por el Responsable Sanitario. Deben describirse en forma concisa las conclusiones con respecto a la eficacia, considerando los puntos finales primarios y secundarios, las aproximaciones estadísticas pre-especificadas y las alternativas de los análisis exploratorios (4, 26, 60).

### 12.2 DOCUMENTOS OBLIGATORIOS DE LA NOM-177-SSA1-2013

Los documentos requeridos para evidenciar el cumplimiento de la NOM-177-SSA1-2013-SSA1-2013, están contenidos en el siguiente listado de documentos:

#### LISTA DE DOCUMENTOS 1.

<b>Listado de documentos NOM-177-SSA1-2013-SSA1-2013.</b>
<b>1. PNO DE NIVELES DE ACCESO A LA INFORMACIÓN.</b>
<b>2. PNO DE DESIGNACIÓN DE RESPONSABILIDADES Y AUTORIDADES.</b>
<b>3. PNO DE NIVELES DE COMUNICACIÓN.</b>
<b>4. PNO DE EMISIÓN, DISTRIBUCIÓN Y CONTROL DE LA INFORMACIÓN DOCUMENTADA DEL SGC.</b>
<b>5. PNO PARA EL MANEJO DE LOS DATOS.</b>

6. PNO DE MANEJO DE REGISTROS ELECTRÓNICOS.
7. PNO DE MANEJO Y VERIFICACIÓN DEL SOFTWARE.
8. PNO DE CONTROL DE REGISTROS Y TRAZABILIDAD DE LA INFORMACIÓN.
9. PNO DE CONSTITUCIÓN Y ARCHIVO DEL EXPEDIENTE MAESTRO DE LOS ESTUDIOS.
10. PNO PARA LA ELABORACIÓN DE LA MONOGRAFÍA PARA EL INVESTIGADOR.
11. PNO PARA LA ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS CLÍNICOS.
12. PNO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.
13. PNO DE CONTRATACIONES.
14. PNO DE INDUCCIÓN AL PUESTO.
15. PNO DE ACCESO A LAS INSTALACIONES.
16. PNO DE LIMPIEZA DE LAS INSTALACIONES.
17. PNO DE MANTENIMIENTO DE LAS INSTALACIONES.
18. PNO DE CONTROLES AMBIENTALES.
19. PNO DE CAPACITACIÓN EN LOS PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN.
20. PNO DE CAPACITACIÓN.
21. PNO DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.
22. PNO DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO.
23. PNO DE MANEJO DE RIESGOS.
24. PNO PARA CONDICIONES Y MEDIDAS DE SEGURIDAD.
25. PNO PARA MANEJO DE CONTINGENCIAS RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD.
26. PNO DE SEGURIDAD DE LA INFORMACIÓN.
27. PNO PARA LA SEGURIDAD DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
28. PNO PARA SEGURIDAD DEL PERSONAL.
29. PNO PARA DESARROLLO DEL ESTUDIO.
30. PNO PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.
31. PNO PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO.
32. PNO PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL.
33. PNO DE SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
34. PNO PARA LA ORIENTACIÓN A LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN

35. PNO PARA LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
36. PNO PARA EL INGRESO DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
37. PNO PARA MONITOREO DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
38. PNO PARA LA ALIMENTACIÓN DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
39. PNO DE EGRESO DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
40. PNO PARA ADQUISICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PARA EVALUACIÓN.
41. PNO PARA LA RECEPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y DE REFERENCIA.
42. PNO PARA VERIFICACIÓN DE LA IDENTIDAD DE LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y REFERENCIA.
43. PNO PARA EL MANEJO DE LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y REFERENCIA.
44. PNO PARA LA CONTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y REFERENCIA.
45. PNO PARA REQUISICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PARA EVALUACIÓN.
46. PNO PARA EL ETIQUETADO DE LOS MEDICAMENTOS PARA EVALUACIÓN.
47. PNO PARA EL ACONDICIONAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS PARA EVALUACIÓN.
48. PNO PARA EL CONTROL DE LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y REFERENCIA.
49. PNO PARA EL ALMACENAMIENTO Y RETENCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PARA EVALUACIÓN.
50. PNO PARA LA ALEATORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO.
51. PNO PARA LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR.
52. PNO PARA LAS MUESTRAS DE RETENCIÓN Y VIGENCIA DEL MEDICAMENTO A EVALUAR.
53. PNO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS A LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
54. PNO DE LOS CRITERIOS DE ACEPTACIÓN/RECHAZO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS.
55. PNO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
56. PNO PARA EL TRANSPORTE DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
57. PNO PARA EL ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
58. PNO PARA EL DESECHO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS.
59. PNO DE BIOSEGURIDAD EN EL MANEJO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.
60. PNO PARA CONTINGENCIAS CON LA MUESTRAS BIOLÓGICAS DE UN ESTUDIO DE BE.
61. PNO DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO CLÍNICO POR LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.
62. PNO DE CONSTITUCIÓN Y REGISTRO DE ACTIVIDADES DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN Y DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN.

63. PNO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO.
64. PNO DEL MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS EN LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
65. PNO PARA LA INFORMACIÓN, COMUNICACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS.
66. PNO PARA EL SEGUIMIENTO DE EVENTOS ADVERSOS.
67. PNO PARA ASEGURAR EL MANEJO CONFIDENCIAL DE LA INFORMACIÓN.
68. PNO PARA LA VALIDACIÓN Y VERIFICACIÓN DE LOS EQUIPOS.
69. PNO PARA ASEGURAR LA TRAZABILIDAD METROLÓGICA DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.
70. PNO PARA LA CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DE EQUIPOS.
71. PNO PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE EQUIPOS.
72. PNO PARA LA LIMPIEZA DE LOS EQUIPOS.
73. PNO PARA EL USO DE LOS EQUIPOS.
74. PNO PARA LA CALIBRACIÓN DE EQUIPOS E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.
75. PNO PARA MANTENIMIENTO PREVENTIVO Y CORRECTIVO DE LOS EQUIPOS.
76. PNO PARA CONTROL DE EQUIPOS E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.
77. PNO PARA MANEJO DE CONTINGENCIAS CON LOS EQUIPOS E INSTRUMENTOS
78. PNO PARA MANEJO DE RESIDUOS.
78. PNO PARA MANEJO DE RESIDUOS.
79. PNO PARA EL ESTUDIO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN.
80. PNO DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.
81. PNO DE INTERPRETACIÓN.
82. PNO DE INFORMES DE VALORACIÓN.
83. PNO DE CONTROLES DE CALIDAD.
84. PNO DE PLAN DE TRABAJO DEL ANÁLISIS QUÍMICO.
85. PNO DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DEL ANÁLISIS QUÍMICO.
86. PNO DE PLAN DE TRABAJO DE ESTADÍSTICA.
87. PNO DE SELECCIÓN DE PRUEBAS ESTADÍSTICAS.
88. PNO DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE LOS RESULTADOS.
89. PNO DE VALIDACIÓN DE LOS RESULTADOS.
90. PNO DE INTERPRETACIÓN Y DICTAMEN ESTADÍSTICO.

91. PNO DE SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO POR ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.
92. PNO DE DESVIACIONES OPERACIONALES.
93. PNO DE AUDITORÍAS.
94. SELECCIÓN Y CALIFICACIÓN DE PROVEEDORES.
95-SUBCONTRATACIONES.

### 12.3 INFORMACIÓN DOCUMENTADA OBLIGATORIA ISO 9001:2015.

La Norma NMX-CC-9001-IMNC-2015, indica la información documentada requerida obligatoriamente, la cual está descrita en el siguiente listado (40).

#### LISTADO DE DOCUMENTACIÓN 2.

Apartado	INFORMACIÓN DOCUMENTADA
4.1	Comprensión de la organización y de su contexto.
4.2	Alcance.
4.4	SGC y sus procesos.
5.2	Política de calidad.
6.1	Acciones para abordar riesgos y oportunidades.
6.2	Objetivos de calidad.
7.1.5	Recursos de seguimiento y medición.
7.5.1	Información documentada requerida por la NMX-CC-9001-IMNC-2015 y la necesaria para la eficacia del SGC.
7.5.2	Revisión y aprobación con respecto a la conveniencia y adecuación de la Información documentada.
7.5.3	Control de la información documentada.
8.1	Planificación y control operacional.
8.2.3.2	Información documentada sobre los resultados de la revisión o los requisitos nuevos para el servicio.
8.3	Diseño y desarrollo (Entradas y salidas, controles y cambios).
8.4	Control de los procesos, productos y servicios suministrados externamente.
8.5	Producción y provisión del servicio
8.6	Liberación de los productos y servicios.
8.7	Control de las salidas no conformes.
9.1	Seguimiento, medición, análisis y evaluación.
9.2	Auditoría Interna.
9.3	Revisión por la Dirección.
10.2	No conformidad y acción correctiva

Además de la información documentada contenida en esta lista, se solicita la información documentada que la organización determina como necesaria para la eficacia del Sistema de Gestión de la Calidad. Debe asegurarse que esta esté disponible y protegerse contra modificaciones no intencionadas. Las actividades para controlarla incluyen la distribución, acceso, recuperación y uso. Así como almacenamiento, preservación y control de los cambios. Se requiere también que la ID de origen externo que ha sido determinada por la organización como necesaria para la planificación y operación del SGC esté identificada y controlada apropiadamente (40).

#### 12.4 SISTEMA DE GESTIÓN DOCUMENTAL.

La información documentada puede estar en cualquier formato y medio y puede provenir de cualquier fuente. Una organización tiene que controlar y mantener la información y el medio que la contiene. La metodología de la norma ISO 30301, que propone un sistema de gestión concreto basado en mejora continua, se ha implementado exitosamente en muchas organizaciones. En la disciplina de gestión de archivos se utiliza el término de Sistema de Gestión Documental para referirse al conjunto de procesos y controles documentales. Estos procesos y controles son uno de los elementos importantes de un SGC según la norma ISO 30301, pero no se identifican con todo el sistema. En las tecnologías de información y comunicación (TIC) las aplicaciones que se desarrollan para gestionar los documentos electrónicos también son llamados muchas veces sistemas de Gestión documental. La información documentada puede hacer referencia a:

- El Sistema de Gestión, incluidos los procesos relacionados;
- La información generada durante la operación,
- La evidencia de los resultados alcanzados (7, 39, 40).

El Artículo 4 de la Norma Técnica 213 declara que: “Las instituciones, tomando en cuenta sus reglamentos y políticas internos, deberán elaborar el manual de procedimientos. En la organización de la Investigación deberá incluirse lo siguiente:

- I. Programa de trabajo: especificación del calendario y flujo de actividades (cronograma), las metas y los responsables en cada una de las etapas de la Investigación: recolección de la información o ejecución del experimento, procesamiento de datos, descripción y análisis de datos y elaboración del informe técnico final;
- II. Recursos humanos: especificación de los nombres, cargos y funciones de cada uno de los recursos humanos que participarán en la Investigación, así como el tiempo que dedicarán a las actividades de investigación;
- III. Recursos materiales: descripción de los materiales, aparatos y equipos a utilizarse en la Investigación;
- IV. Presupuesto: estimación de los recursos financieros internos y externos requeridos para la Investigación, desglosados según las normas internas del presupuesto de cada Institución, y
- V. Difusión: especificación de los mecanismos de difusión de los productos parciales y finales de la Investigación, tales como; publicaciones, conferencias, presentación en eventos (66).

Los controles para los documentos maestros, las copias oficiales, el manejo de datos y registros se tienen que establecer tanto para los sistemas híbridos como para los homogéneos, además de asegurar la integridad de los registros a lo largo del periodo de retención (60).

### LISTA DE DOCUMENTOS 3. DOCUMENTOS OBLIGATORIOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTÁNDARES DE ACREDITACIÓN DE LABORATORIOS.

1.	Lista Maestra de los Documentos del Sistema de Gestión, incluyendo los documentos administrativos y los PNOs técnicos involucrados en el alcance.
2.	Organigrama Organizacional Actualizado indicando las funciones.
3.	CV Actualizado de todo el personal.
4.	Perfiles de puestos de todo el personal.
5.	Plan de Calidad.
6.	Plan de Capacitación para el personal.
7.	PNO de Inducción al Puesto.
8.	Programa de Capacitación de todo el personal.
9.	PNO de Evaluación de Eficacia de la Capacitación.
10.	PNO de Gestión de Equipos e Instrumentos.
11.	Inventario de Equipos e instrumentos.
12.	Programa de calibración, verificación y mantenimiento de equipos, instrumentos y patrones.
13.	PNO de Gestión de Insumos y Reactivos.
14.	Plano de las instalaciones identificando la distribución de áreas.
15.	Listado de los métodos de examen.
16.	PNOs de cada disciplina involucrada en el alcance.
17.	Evidencia de validación de todos los métodos.
18.	Evidencia de los ensayos de aptitud en que se ha participado los últimos 4 años.
19.	Plan de actividades de aseguramiento de calidad para las disciplinas involucradas en el alcance.
20.	Ejemplo del Formato de Informe de Resultados de Examen.
21.	Listado de Sitios de Toma de muestra, incluyendo sucursales si aplica.
22.	PNO de Manejo y Control Integral de Residuos Peligrosos (Químicos y Biológicos).
23.	Todos los PNOs de Pre- Análisis e Información y Preparación de los sujetos de investigación.
24.	PNOs para la identificación de la muestra primaria y todas las alícuotas generadas de ésta.
25.	PNO de Gestión del Riesgo.
26.	PNO de Trazabilidad de las Muestras y de la Información.
27.	Plan de Auditorías Internas.
28.	Programa de Auditorías.
29.	PNO de Gestión de la Información.
30.	PNO para implementar mejora a los Procesos.
31.	PNO de Archivo y Resguardo de la Información.
32.	Planes de Contingencia.

Los objetivos de la RAP son los de la verificación del desempeño del producto, la consistencia del proceso de fabricación y la determinación de la necesidad de revalidación de los procesos de fabricación (61).

#### 12.5 RESGUARDO DE DOCUMENTOS.

Debe definirse claramente el lugar de resguardo de todos los documentos. El periodo de conservación dependerá de la actividad que la documentación sustente y fundamentarse en las disposiciones jurídicas aplicables. La documentación que soporte los procesos críticos incluyendo los datos primarios, tales como los relativos a validación o estabilidad, que respalde el periodo de caducidad o re-análisis debe conservarse mientras el fármaco esté comercializándose (60).

Los documentos y registros derivados del estudio deben resguardarse por el Tercero Autorizado durante 5 años a partir de la conclusión del informe final del estudio, evitando su alteración o deterioro (NOM 177).

Realizar respaldos de todos los registros mantenidos en forma electrónica en el periodo que el laboratorio establezca en su Sistema de Gestión (43).

- Los procedimientos para el control de registros de la calidad y técnicos podrán estar incluidos en los procedimientos del sistema de gestión de los cuales se derivan (43).

## 12.6 BUENAS PRÁCTICAS DE DOCUMENTACIÓN.

Los documentos que contienen instrucciones deben ser aprobados, firmados y fechados. Todos los tipos de documentos deben definirse y apegarse a lo establecido en el Sistema de Gestión de Calidad. Los requisitos aplican de igual manera a todas las formas de medios de documentación (57,60).

Los documentos del Sistema de Gestión de Calidad deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados. Los documentos no deben ser manuscritos; sin embargo, cuando los documentos requieran la introducción de datos, debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de dichas entradas (57, 60).

El registro de actividades debe realizarse al momento de la actividad respetando el orden cronológico. Los registros escritos a mano en documentos, deben realizarse de forma clara, legible e indeleble. Cualquier corrección al registro de una actividad o a un documento debe firmarse y fechado y permitir la lectura de la información original. Cuando se requiera una explicación del motivo de la corrección debe documentarse; estos registros deben contener la fecha e identificar quién realizó la actividad (57,60).

Debe existir un mecanismo que permita identificar las firmas y rúbricas del personal que ejecuta la operación (57, 60).

## 12.7 CONTROL DE LOS CAMBIOS.

Debe existir un sistema documentado de control de cambios que incluya la gestión de riesgos para la evaluación e impacto del cambio propuesto sobre los procesos, proveedores, sistemas críticos, sistemas computacionales, áreas, servicios, equipos, métodos analíticos, especificaciones, documentación, disposiciones regulatorias y calidad del producto (60, 61).

Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades. Debe darse seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y asegurar su cierre de acuerdo a lo previamente establecido. La evaluación para probar que el producto cumple con las especificaciones, estándares de integridad, seguridad, identidad, calidad y pureza debe incluir: el análisis de la ruta de distribución, condiciones de almacenamiento del producto devuelto, condiciones del etiquetado, decisión y destino final del producto (57).

## 13 PLANIFICACIÓN

La Norma Técnica ISO 9004 recomienda determinar y planificar los procesos de la organización para seguir satisfaciendo las necesidades y expectativas de los clientes y partes interesadas. Así como tomar en consideración, entre otros:

1. Los objetivos a lograr
2. Requisitos legales y reglamentarios
3. Riesgos potenciales
4. Interacciones con otros procesos
5. La medición, seguimiento y análisis
6. CAPAS
7. Actividades de mejora e innovación

Las consideraciones recomendadas para la planificación y control de los procesos, incluyen las necesidades que han sido identificadas como necesarias para desarrollar o adquirir nuevas tecnologías para añadir valor (64).

Los métodos de validación bioanalítica empleados para la determinación cuantitativa de los fármacos y sus metabolitos en los fluidos biológicos juega un papel significativo en la evaluación e interpretación de los datos de BD, BE, farmacocinética y estudios de toxico-cinética. Una validación ensaya muestras preparadas utilizando soluciones estándar en la misma matriz biológica y determina parámetros relevantes que describen el comportamiento del método (selectividad, límite de cuantificación, linealidad, exactitud y precisión). La calidad de los estudios está directamente relacionada a la calidad de los datos bio-analíticos. Los resultados de los estudios bio-analíticos son muy importantes para la toma de decisiones. Por esta razón, es importante la capacidad del método de determinar con exactitud las concentraciones de los medicamentos que pertenecen a una familia y sus metabolitos principales (4, 29, 75).

El protocolo de ensayos clínicos sirve como base para planear, conducir, reportar y evaluar. Los estudios de BD/BE juegan un papel primordial en la fase de desarrollo de los medicamentos tanto para nuevos fármacos como para los genéricos equivalentes. La bioequivalencia es una estrategia para introducir equivalentes genéricos de los medicamentos de patente para disminuir el costo del tratamiento a través de una evaluación adecuada y dirigida por las autoridades regulatorias. Cada autoridad tiene sus guías/regulaciones para la conducción de los estudios de BD/BE antes de autorizar los productos genéricos a salir al mercado local. Por lo tanto, se requiere una comprensión completa de estos conceptos y conocimientos regulatorios básicos para conducir estudios de BD/BE (3, 74).

Una vez que los terceros autorizados han definido los riesgos y oportunidades, tienen que establecer cómo tratarlos a través de la planificación. Este enfoque proactivo sustituye a la acción preventiva y reduce la necesidad de acciones correctivas. Los objetivos del sistema de gestión deben ser medidos, monitoreados, comunicados, coherentes con la política y actualizados. Los terceros autorizados deben considerar las cuestiones externas e internas y el alcance del SGC y determinar los riesgos y oportunidades para alcanzar los resultados previstos (40).

La unidad de verificación debe gestionarse salvaguardando su imparcialidad, y su capacidad de realizar sus actividades de verificación. Deberán mantener un SGC que establezca las responsabilidades, procesos y principios de gestión de riesgos en relación con sus actividades. Todas las actividades de distribución deben estar claramente definidas en los procedimientos y ser revisados sistemáticamente. Deben justificarse todas las etapas críticas de los procesos de distribución y los cambios significativos y cuando se aplique deben validarse. El SGC debe ser responsabilidad de la dirección de la organización y requiere de su liderazgo y participación activa, así como del compromiso del personal (42, 57).

## 14 PERSONAL.

Deben indicarse claramente los roles, responsabilidades e interrelaciones de todo el personal. Deben establecerse descripciones de puesto y las responsabilidades de los empleados en puestos clave. Se debe mantener una lista actualizada de los integrantes del equipo de investigación clínica y las funciones de cada uno (31, 40, 42, 62).

El tercero autorizado debe:

- Tener personal directivo y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para desempeñar sus tareas, incluida la implementación, el mantenimiento y la mejora del sistema de gestión,
- Asegurarse de que su dirección y su personal están libres de cualquier presión o influencia indebida, interna o externa, comercial, financiera o de otro tipo, que pueda perjudicar la calidad de su trabajo,
- Tener políticas y procedimientos para asegurar la protección de la información confidencial y los derechos de propiedad de sus clientes, incluidos los procedimientos para la protección del almacenamiento y la transmisión electrónica de los resultados;
- Tener políticas y procedimientos para evitar intervenir en cualquier actividad que pueda disminuir la confianza en su competencia, imparcialidad, juicio o integridad operativa;
- Definir la organización y la estructura de gestión del laboratorio, su ubicación y las relaciones entre la gestión de la calidad, las operaciones técnicas y los servicios de apoyo;
- Especificar la responsabilidad, autoridad e interrelación de todo el personal que dirige, realiza o verifica el trabajo que afecta a la calidad de los ensayos;
- Supervisar al personal encargado de los ensayos por personas familiarizadas con los métodos y procedimientos, el objetivo de cada ensayo y con la evaluación de los resultados;
- Tener una dirección técnica con la responsabilidad total por las operaciones técnicas y la provisión de los recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio;
- nombrar un responsable de la calidad quien debe tener definidas la responsabilidad y la autoridad para asegurarse de que el sistema de gestión de la calidad será implementado y respetado en todo momento; el responsable de la calidad debe tener acceso directo al más alto nivel directivo en el cual se toman decisiones sobre la política y los recursos del laboratorio;
- Nombrar sustitutos para el personal directivo clave.
- Asegurarse de que su personal es consciente de la pertinencia e importancia de sus actividades y de la manera en que contribuyen al logro de los objetivos del sistema de gestión (13, 40, 43).

El propietario del establecimiento deberá dar al **Responsable Sanitario** la autoridad, los recursos adecuados y la responsabilidad necesaria para el cumplimiento de sus funciones, entre las que se encuentran:

- Garantizar que se aplica y se mantiene el SGC;
- Asegurar que se aplican y se mantienen los programas de capacitación;
- Asegurar que se atiendan las quejas de los clientes;
- Asegurar que los proveedores estén aprobados;
- Aprobar todas las actividades subcontratadas;
- Asegurar que se realicen auditorías internas según un programa preestablecido y que se adopten las medidas correctivas necesarias;
- Mantener los registros de cualquier actividad delegada (57).

El Personal Técnico debe demostrar que cuenta con el entrenamiento necesario para el adecuado desarrollo de las actividades que realiza en el laboratorio (43).

#### 14.1 CAPACITACIÓN

El personal debe recibir una capacitación inicial y continua de acuerdo a su rol, basado en procedimientos escritos y de acuerdo con un programa de capacitación documentado (57).

Los procedimientos documentados para la formación, deben contemplar las siguientes etapas:

- a) Un período de inducción;
- b) Un período de trabajo bajo supervisión de verificadores experimentados;
- c) Una formación continua para mantenerse al día con la tecnología y los métodos de verificación en desarrollo (42).

El personal familiarizado con los métodos y procedimientos de verificación debe supervisar a todos los verificadores y demás personal que participa en las actividades de verificación para obtener un desempeño satisfactorio. Los resultados del seguimiento se deben utilizar para identificar las necesidades de formación (42).

El personal que maneje productos que requieren condiciones más estrictas debe recibir formación específica, tales como productos citotóxicos o de alta potencia, productos que incluyan sustancias estupefacientes y psicotrópicas y productos sensibles a la temperatura. Además, deben resguardarse los registros de capacitación (57).

## 15 INSTALACIONES Y EQUIPOS

El tercero autorizado debe contar con las instalaciones y equipos adecuados y suficientes. Las instalaciones deben estar limpias, secas y mantenidas dentro de los límites aceptables de temperatura y humedad conforme a las condiciones autorizadas para los medicamentos (43, 58).

### 15.1 INSTALACIONES

Las instalaciones deben estar diseñadas para asegurar que se mantengan la seguridad, las estructuras firmes y la capacidad suficiente. Los medicamentos deben almacenarse en áreas segregadas que están claramente identificadas y mediante un control adecuado debe impedirse el acceso no autorizado a las áreas restringidas. Debe llevarse a cabo un mapeo inicial de temperatura y humedad en el área de almacenamiento antes de su uso, en condiciones representativas. Los equipos de monitoreo de temperatura y humedad deberán estar ubicados de acuerdo a los resultados del ejercicio de mapeo, colocándolos en las zonas de mayor fluctuación. El ejercicio de mapeo debe repetirse tras un ejercicio de valoración de riesgos o cuando se realicen modificaciones importantes en las instalaciones o en los equipos de control de temperatura. Debe llevarse a cabo una valoración de riesgos para las instalaciones que están a temperatura ambiente y deberán colocarse monitores de temperatura en función de dicha evaluación (57, 60).

### 15.2 EQUIPO.

El tercero autorizado debe demostrar que cumple con los requisitos legales en equipo y reactivos, los cuales son apropiados para los exámenes. Los equipos e instrumentos deberán ser incluidos en programas de mantenimiento, calibración y calificación (43, 58).

#### 15.2.1 CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

Dos elementos esenciales para el cumplimiento de las BPF son la calificación y validación. La validación de procesos debe considerar que la variabilidad es una característica intrínseca de los procesos de fabricación; conocer esta variabilidad, controlarla y analizar el impacto en la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos debe conducir a la mejora continua de los procesos. Un requisito esencial para la validación es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso, sistema o método a validar. Debe existir un plan escrito para el desarrollo de las actividades de calificación y validación, el cual debe ser autorizado por el mayor nivel jerárquico de la organización y por el Responsable Sanitario, en el que debe quedar establecido el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación. Se debe contar con reportes escritos de la calificación y validación que demuestren la trazabilidad al protocolo correspondiente, éstos deben incluir los resultados obtenidos, las desviaciones observadas y conclusiones. Cualquier cambio al protocolo durante la ejecución debe documentarse y justificarse (8. 34, 57).

#### 15.2.1.1 ETAPAS DE LA CALIFICACIÓN

La calificación se debe efectuar mediante las siguientes cuatro etapas consecutivas:

**TABLA 4. ETAPAS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPOS.**

ETAPA	CRITERIOS
Calificación de diseño	basada en los requisitos de usuario, que incluyan requisitos funcionales y regulatorios.
Calificación de instalación	de acuerdo a la calificación del diseño y los requisitos del fabricante.
Calificación de operación	basada en las condiciones e intervalos de operación establecidas por el fabricante y usuario.
Calificación de desempeño	que demuestre que el equipo y sistema cumple con los requisitos previamente establecidos en condiciones de uso rutinario y dentro de los intervalos de trabajo permitidos para cada producto. Los instrumentos de medición involucrados en la calificación, deben estar calibrados con trazabilidad a los patrones nacionales.

El sistema HVAC debe calificarse de acuerdo con la FEUM, tomando en consideración al menos los siguientes parámetros: temperatura y HR de las áreas que alimenta, volumen de inyección de aire, diferenciales de presión entre las áreas, número de cambios de aire, conteo de partículas, flujos de aire, niveles de limpieza, velocidad de flujo y pruebas de integridad de los filtros HEPA (57).

#### 15.2.1.2 ETAPAS DE LA VALIDACIÓN

La validación de procesos consta de tres etapas dentro del ciclo de vida del medicamento:

**TABLA 5. ETAPAS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS.**

<b>Etapa 1.</b> Diseño	<b>Con base en métodos y principios sólidamente científicos, incluyendo las BPD, deben definirse los procesos de fabricación y sus registros de control.</b>  En esta etapa debe definirse la estrategia para el control del proceso, la cual debe documentarse. Ésta debe incluir la calidad de los materiales, el monitoreo de los parámetros Críticos del Proceso y de los Atributos Críticos de la Calidad que se han identificado, incluyendo los resultados obtenidos durante la ejecución del protocolo de la transferencia de tecnología.
<b>Etapa 2</b> Calificación del proceso	Tiene enfoque prospectivo y consta de dos elementos  Diseño de las instalaciones y calificación de equipos y servicios.

	Calificación del Desempeño del Proceso.
<b>Etapa 3</b> <b>Verificación Continua</b>	Deben establecerse sistemas de control que detecten los cambios en la variabilidad de los procesos a fin de poder corregirlos de inmediato y llevarlos nuevamente a sus condiciones validadas de operación. Éstos deben estar definidos en procedimientos que incluyan los datos a coleccionar, las frecuencias de colección, los cálculos y la interpretación de los resultados obtenidos, así como las acciones que de ellos se deriven. Cuando la naturaleza de la medición lo permita se deben aplicar herramientas estadísticas.

(57).

### 15.2.2 MÉTODO DE VALIDACIÓN BIO-ANALÍTICO

Los estudios de biodisponibilidad BD/BE juegan un papel primordial en el desarrollo de medicamentos tanto como para medicamentos nuevos como BE. La confiabilidad de los hallazgos analíticos es de vital importancia. Principalmente en el contexto de gestión de calidad y acreditación, lo cual ha cobrado más importancia últimamente. Esto aumenta los requisitos de la revisión por pares en las revistas científicas sobre métodos de validación (8, 21, 71, 75, 77).

#### 15.2.2.1 VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTACIONALES.

Los sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto e integridad de datos, deben contar con un inventario que considere componentes de software, instrumentos, equipos e infraestructura de tecnología de la información. El acceso debe ser controlado y aplicar controles para restringir el acceso a usuarios con diferentes niveles de autorización. Deben contar con un sistema de protección, integridad y respaldo de la información, basados en la evaluación de riesgos. La capacidad para restaurar los datos, así como la integridad y la exactitud para su respaldo, deberá ser verificada durante la validación y ser monitoreados en forma periódica. Todo cambio a un Sistema computacional debe realizarse de acuerdo al sistema de control de cambios, incluyendo configuraciones de Sistema, deben aplicarse de acuerdo a un proceso predefinido y controlado que comprenda la definición del impacto del cambio y las actividades de verificación resultantes (60).

### 15.3 TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA.

La Transferencia de Tecnología deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad, y debe ser formalizada a través de un acuerdo técnico o protocolo (60).

El titular del Registro Sanitario debe asegurar la transferencia de tecnología al laboratorio contratado. Antes de transferir un método analítico, debe verificar que los métodos analíticos cumplen con lo reportado en el dossier técnico correspondiente. Para asegurar el cumplimiento de los requisitos para la transferencia debe realizarse la validación del método (57, 60).

Tipos de Transferencia de métodos analíticos:

- De la unidad de desarrollo analítico al laboratorio de control de calidad.
- De la unidad de desarrollo o del laboratorio de control de calidad de una planta del extranjero a una filial en México o a un tercero autorizado.
- De un titular de registro a un maquilador.

Para una transferencia analítica se deben tener en cuenta los siguientes factores:

- La unidad receptora debe tener instalaciones, equipos, instrumentos y personal calificados para los métodos a transferir.
- Debe contarse con protocolos y metodologías analíticas de los métodos a transferir.

El protocolo de transferencia debe incluir, al menos:

- Descripción del ensayo a realizar y los métodos analíticos relevantes que se transfieren;
- Identificación de cualquier requisito adicional;
- Identificación de los estándares de referencia y las muestras a analizarse;
- Descripción e identificación de cualquier condición especial de transporte y conservación de los productos, estándares y reactivos a ser utilizados (57, 60)

Para una eficaz transferencia de los métodos analíticos se requieren:

- Protocolo y procedimiento del método de transferencia
  1. Precisión
  2. Exactitud
  3. Robustez
- Método Científico escrito y aprobado
- Verificación de la competencia
- Aceptación Formal por el nuevo laboratorio (77).

Los criterios de aceptación que deben basarse en el estudio de validación vigente de la metodología y de los requisitos normativos (57, 60).

---

### 15.3.1 ESTIMACIÓN ESTADÍSTICA DE LA EQUIVALENCIA DEL PROMEDIO DE BIODISPONIBILIDAD

La Guía para planeación e implementación del estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia, proporciona las recomendaciones generales respecto al análisis estadístico en los estudios de BD/BE. El promedio de BE compara los promedios de las poblaciones de las medidas farmacocinéticas de interés. El procesamiento de datos se basa en un modelo estadístico para el logaritmo de las medidas de BE. La elección de logaritmo natural o común debe ser consistente y fijada en el reporte del estudio. La transformación logarítmica es aceptada universalmente por la comunidad científica internacional y las autoridades regulatorias. Si hay necesidad para usar los datos de la escala original, debe documentarse en el reporte del estudio. El examen estadístico de la hipótesis de que no hay diferencia entre las biodisponibilidades promedio de dos formulaciones de medicamento, continúa siendo usado en el análisis estadístico de los estudios de BD/BE (13, 69, 77, 78).

Una vez establecida la calificación de un proceso, éste debe mantenerse mediante programas de mantenimiento preventivo para las instalaciones, equipos y servicios, así como para la calibración

periódica de los instrumentos críticos de medición. Estos aspectos contribuirán también al mantenimiento del estado validado del proceso (57).

## 16 RECURSOS DE SEGUIMIENTO Y MEDICIÓN.

El Tercero Autorizado debe determinar y proporcionar los recursos necesarios para asegurar la validez y confiabilidad de los resultados de la verificación de la conformidad del servicio con los requisitos, conservando la evidencia de la idoneidad de estos recursos (40).

Es responsabilidad de la Dirección General o alta dirección asegurar que se implemente y mantenga el sistema de gestión de calidad, determinando y proporcionando recursos apropiados (humanos, financieros, instalaciones y equipos adecuados) para mejorar continuamente su efectividad (60).

Los terceros autorizados definen qué, cómo y cuándo se supervisan, miden y evalúan los procesos. La auditoría interna también es parte de este proceso para asegurar que el sistema de gestión se ajusta a los requisitos de los terceros autorizados y de la norma, y que ha sido implantada y mantenida exitosamente. La revisión por la dirección analiza que el sistema de gestión sea apropiado, adecuado y eficaz (57).

### 16.1 CONTROL DE LA CALIDAD

Se deben establecer las responsabilidades de control de calidad para evaluar los insumos utilizados en la evaluación de un medicamento, para asegurar que son adecuados y cumplen con las características de calidad esperadas. No se debe repetir el mismo análisis de una muestra cuando alguno de los resultados está fuera de especificación y tampoco se pueden promediar cuando uno de ellos está fuera de especificación. El dictamen de liberación debe ser avalado por una persona calificada y los resultados fuera de especificaciones y desviaciones o no conformidades deben ser investigados (57).

El procedimiento para resultados analíticos fuera de especificación debe contemplar al menos lo siguiente:

- Debe documentarse y reportarse la verificación de los resultados para descartar errores analíticos claramente identificados.
- Si un error analítico es descartado debe justificarse como parte de la investigación.
- Se debe iniciar una investigación que involucre todas las áreas relacionadas, y establecer un plan de pruebas considerando repeticiones de muestreo o re-análisis de las muestras para confirmar el resultado.
- Las investigaciones y conclusiones de los resultados analíticos fuera de especificación deben ser aprobadas por el Responsable Sanitario (57).

Se debe asegurar un método para obtener un intervalo de confianza exacto, para el manejo estadístico de los datos de comparación de los medicamentos original y nuevo (37).

El uso de indicadores de temperatura, biológicos o químicos deberá estar justificado y debidamente documentado (2, 22, 43).

### 16.2 CAPA Y CONTROL DE PRODUCTO NO CONFORME.

Debe existir una metodología para el manejo de desviaciones que evalúe el evento de acuerdo al riesgo asociado, lo clasifique, determine oportunamente las acciones para eliminarlas y verifique la efectividad de las acciones tomadas. Las Desviaciones Críticas deben ser investigadas utilizando herramientas técnicas para determinar la causa raíz. La investigación y sus conclusiones deben documentarse. Debe existir un procedimiento que describa el control del producto no conforme. Deben identificarse y adoptarse acciones

correctivas y/o preventivas adecuadas (CAPA) en respuesta a las investigaciones realizadas y la efectividad de estas acciones debe monitorearse y evaluarse (5, 40, 57, 60).

Los productos en cualquiera de sus etapas que no cumplan las especificaciones establecidas o no cumplan con los procedimientos establecidos deben ser identificados. Debe emitirse un reporte de desviación o no conformidad para definir el nivel y la extensión de la no conformidad, así como para establecer las acciones correctivas (reacondicionado, recuperado, reprocesado, re-trabajado o rechazado). Los procesos de recuperación y reproceso deben ser autorizados por el Responsable Sanitario o por la persona que éste designe. Los lotes recuperados deben ser sometidos a análisis de calidad y la documentación debe demostrar que la calidad del lote recuperado es equivalente a la del proceso original. **Los reprocesos en medicamentos se permiten por una sola ocasión. En caso de que la causa que originó el reproceso sea repetitiva, el proceso debe ser validado** (40, 57, 60).

### 16.3 EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD ANALÍTICA

La Unidad Analítica debe participar activamente de Programas de Evaluación Externa de la Calidad cumpliendo con los criterios de aceptabilidad fijados y mantener un registro acumulado de la participación en estos Programas (2, 22, 43).

### 16.4 EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL PROCESO

Para los propósitos de los terceros autorizados, los parámetros de desempeño del método se eligen en función de su aplicación analítica, y son mostrados en la siguiente tabla (8).

**TABLA 6. PARÁMETROS DE DESEMPEÑO DEL MÉTODO.**

PARÁMETROS DE DESEMPEÑO	CONTENIDO/POTENCIA/ VALORACIÓN	IDENTIFICACIÓN
Precisión/Adecuabilidad del sistema	Si	*
Linealidad del sistema	Si	Si
Especificidad	Si	No
Exactitud y repetibilidad	Si	No
Linealidad del método	Si	No
Precisión del método o precisión intermedia	Si	No
Estabilidad analítica de la muestra	*	No
Límite de detección	No	No
Límite de cuantificación	No	No
Robustez	*	No
Tolerancia	*	No

\*Puede ser requerido de acuerdo con la naturaleza del método

## 16.5 AUDITORÍAS.

La unidad de verificación debe establecer los procedimientos para las auditorías internas con el fin de verificar que cumple los requisitos del SGC y de la Norma NMX-EC-17020-IMNC-2014. Deben existir procedimientos que establezcan el proceso de ejecución de una auditoría que contenga al menos la frecuencia de auditorías y el establecimiento de un programa permanente de auditorías. Se debe planificar un programa de auditoría, teniendo en cuenta la importancia de los procesos y áreas a auditar, así como los resultados de las auditorías previas. La unidad de verificación debe realizar auditorías internas periódicas que abarquen todos los procedimientos de manera planificada y sistemática, con el fin de verificar que el sistema de gestión está implementado y se mantiene de manera eficaz (42, 44, 57).

Deben existir procedimientos que establezcan el proceso de ejecución de una auditoría que contenga al menos:

- El alcance de auditoría.
- La calificación del grupo auditor incluyendo:  
Experiencia, entrenamiento, habilidades, disponibilidad e independencia.
- Proceso de ejecución: planeación, responsabilidades, requisitos, registros, reporte.
- La frecuencia de auditorías y el establecimiento de un programa permanente de auditorías.

Debe existir un sistema de auto-inspección para la evaluación del Sistema de Gestión de Calidad. Las auditorías de auto-inspección deben ser conducidas por personal independiente al área auditada (44, 57).

- Todas las auto-inspecciones deberán quedar registradas. Los informes incluirán todas las observaciones realizadas durante las inspecciones y, en su caso, las propuestas de medidas correctivas y/o preventivas deberán registrarse en el sistema CAPA del establecimiento.
- Los resultados de las auto-inspecciones deben ser comunicados al personal involucrado.

Debe existir un procedimiento para la atención de auditorías de las entidades regulatorias que incluya y no se limite a:

- Recepción de la auditoría por el Responsable Sanitario o por la persona que éste designe.
- Preparación de información a ser presentada.
- Registro, evaluación y cierre de no conformidades durante una auditoría de las entidades regulatorias.
- Los resultados de las auditorías por entidades regulatorias deben ser comunicados al personal involucrado en la ejecución de las acciones, así como a la Dirección General o alta dirección (44, 57, 62).

---

### 16.5.1 AUDITORÍAS INTERNAS (AUTOINSPECCIONES):

Debe existir un sistema de autoinspección para la evaluación del Sistema de Gestión de Calidad y del nivel de cumplimiento en BPF. Los siguientes aspectos deberán evaluarse siguiendo un programa preestablecido para verificar su conformidad con los principios del Sistema de Gestión de Calidad:

Todas las autoinspecciones deberán quedar registradas. Los informes incluirán todas las observaciones realizadas durante las inspecciones y, en su caso, las propuestas de medidas correctivas y/o preventivas deberán registrarse en el sistema CAPA del establecimiento. Los resultados de las autoinspecciones deben ser comunicados al personal involucrado (44, 57, 64).

---

### 16.5.2 AUDITORÍAS A PROVEEDORES

Los establecimientos deben determinar con base en una evaluación de riesgos aquellos proveedores de insumos que tengan un impacto en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

Debe existir un procedimiento para la ejecución de auditorías para proveedores de insumos, prestadores de servicios de análisis, prestadores de servicios a sistemas críticos y equipos y maquiladores de procesos de fabricación.

Debe existir un programa de auditorías periódicas, así como, contar con evidencia documental para demostrar el cumplimiento del mismo.

La periodicidad de las auditorías a proveedores debe establecerse con base al nivel de riesgo en el proceso, el impacto y en los reportes de calificación previos.

Los reportes de auditorías a proveedores deben formar parte del expediente de calificación del proveedor.

Recepción de la auditoría por el responsable sanitario. Los resultados de las auditorías por Entidades Regulatorias deben ser comunicados al personal involucrado en la ejecución de las acciones, así como a la Dirección General o alta dirección (57).

---

### 16.5.3 REVISIÓN Y SEGUIMIENTO POR PARTE DE LA DIRECCIÓN

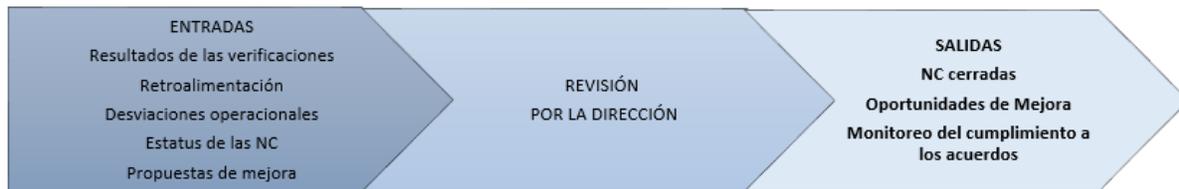
La dirección debe tener un proceso formal para revisar el SGC de forma periódica. La revisión debe incluir:

- La medición del cumplimiento de los objetivos del Sistema de Gestión de Calidad;
- La evaluación de los indicadores de desempeño que se pueden utilizar para monitorear la eficacia de los procesos dentro del sistema de gestión de calidad, tales como quejas, retiro de producto, devoluciones, desviaciones, CAPA, cambios en los procesos; retroalimentación de las actividades contratadas; procesos de autoevaluación incluyendo análisis de riesgos y auditorías; y las evaluaciones externas, tales como inspecciones, resultados y auditorías de los clientes;
- Normas, directrices y las cuestiones de calidad que surjan y pueden impactar en el Sistema de Gestión de Calidad;
- Las innovaciones que puedan mejorar el Sistema de Gestión de Calidad;
- Los cambios en objetivo y el entorno empresarial.
- El resultado de cada revisión del Sistema de Gestión de Calidad debe documentarse de manera oportuna y comunicada internamente de manera eficaz. (60).

Los terceros autorizados tendrán que analizar el soporte necesario para cumplir con sus metas y objetivos. Esto incluye los recursos, comunicaciones internas y externas, así como la información documentada que reemplaza los términos utilizados para documentos y registros.

La siguiente figura muestra las entradas y las salidas de la revisión por la dirección, describiendo la información documentada útil como evidencia durante las auditorías.

**FIGURA 2. REVISIÓN POR LA DIRECCIÓN.**



## 16.6 EFICACIA DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD

Las Unidades Analíticas de los Terceros Autorizados, para demostrar la eficacia del SGC deben:

- Efectuar la revisión de cumplimiento de programas y procedimientos de mantenimiento y calibración.
- Dar seguimiento a desviaciones, reportes de investigación e implementación de acciones correctivas y preventivas.
- Cumplimiento a calificación periódica de los esterilizadores y de acuerdo a los criterios de aceptación establecidos inicialmente.
- Emitir un informe anual de los lotes liberados bajo este sistema que incluya los datos obtenidos y una evaluación de las tendencias observadas durante dicho periodo. El cual deberá ser enviado a la Secretaría.

## 16.7 GESTIÓN DE QUEJAS.

La unidad de verificación debe disponer de un proceso documentado para recibir, evaluar y decidir sobre las quejas y apelaciones. La unidad de verificación debe ser responsable de todas las decisiones a todos los niveles del proceso de tratamiento de quejas y apelaciones (42).

Debe existir un responsable de la gestión de quejas y un procedimiento para el manejo de quejas, el cual debe incluir:

- La obligatoriedad de la atención y documentación de todas las quejas.
- El proceso de investigación incluyendo el impacto a la calidad, seguridad y eficacia del producto.
- Definición de las CAPA a realizar respecto al problema.
- La forma y el tiempo de respuesta al cliente, en su caso.
- Una descripción del proceso de recepción, validación, investigación de la queja o apelación y de decisión sobre las acciones a tomar para darles respuesta;
- El seguimiento de las quejas y apelaciones;
- Asegurarse de que se toman las acciones apropiadas (42, 57, 60)

Todas las quejas deben registrarse de forma cruzada con los reportes de investigación generados y hacer referencia a los correspondientes registros. Se debe efectuar una revisión periódica de las quejas, para

identificar problemas específicos o recurrentes y tomar las medidas necesarias. También debe realizarse un análisis de las tendencias, frecuencia y motivos de las quejas de calidad reportadas (57, 60).

Siempre que sea posible, la unidad de verificación debe notificar formalmente la finalización del proceso de tratamiento de la queja o apelación a quien presente queja o apelación (42).

## 17 LIDERAZGO Y COMPROMISO

La nueva estructura hace especial hincapié en el liderazgo, no sólo a la dirección que figuraba en las normas anteriores. Esto quiere decir que la alta dirección tiene ahora una mayor responsabilidad y participación en el sistema de gestión de los terceros autorizados. Deben integrar los requisitos del sistema de gestión en los procesos de negocio de los terceros autorizados, asegurar que el sistema de gestión logra los resultados previstos y asignar los recursos necesarios. La alta dirección es también responsable de comunicar la importancia del sistema de gestión y aumentar la toma de conciencia y la participación de los empleados.

### 17.1 MEDICIÓN

Es recomendado por la Norma ISO 9004 a la alta dirección del tercero autorizado, evaluar el progreso en el logro de los resultados planificados frente a su misión, visión, políticas, estrategias y objetivos, a todos los niveles y en todos los procesos y las funciones pertinentes de la organización. La selección de los indicadores clave de desempeño y de una metodología de seguimiento apropiados es crítica para el éxito del proceso de medición y análisis (64).

### 17.2 GESTIÓN DE ACTIVIDADES SUBCONTRATADAS.

Cualquier actividad que se subcontrate debe estar definida, acordada y controlada. Todos los contratistas de servicios a sistemas críticos y equipos que impactan la calidad del producto, deben ser evaluados y calificados como proveedores. Debe haber un procedimiento que describa los criterios para evaluarlos antes de ser aprobados. El sistema de gestión de calidad debe abarcar el control y revisión de todas las actividades subcontratadas. Definir las responsabilidades y los procesos de comunicación para las actividades relacionadas a la calidad de las partes involucradas e incorporar la gestión de riesgo de calidad (60).

El titular del Registro Sanitario debe asegurar la transferencia de tecnología al contratista, misma que debe ser anexada al aviso de maquila para ser presentada ante la COFEPRIS. La calidad del producto será responsabilidad del titular del Registro Sanitario. Cuando se realice un contrato con nuevos proveedores, se debe realizar auditorías con el fin de evaluar la idoneidad, competencia y fiabilidad de la otra parte (60).

## 18 DESARROLLO DEL MANUAL PARA EL SGC DE UN TERCERO AUTORIZADO.

El formato para desarrollar el Manual del SGD está descrito en el Anexo A de este trabajo monográfico.

De acuerdo con lo comentado anteriormente, para el cumplimiento de los requisitos de gestión y de competencia técnica, la base es la norma 17025 y la lista de los procedimientos normalizados operativos que se expresa como Lista maestra del Manual de procedimientos, se basa en la lista de verificación procedimientos obligatorios de la norma 177.

Para integrar los documentos correspondientes al Sistema de gestión de la calidad, se integraron los requisitos correspondientes a la NMX-CC-9001-IMNC-2015 (10, incluidos en el punto 4 de la norma técnica 17025).

Con respecto a la definición de los perfiles de puestos, las funciones realizadas indican las responsabilidades asignadas a los puestos de trabajo. Primero es necesario seleccionar los verbos de actuación que definen la función (planificar, organizar, definir, establecer). Después se integra la función sobre la que opera el verbo (eficacia de los procedimientos, estudios y proyectos, mantenimiento de instalaciones, política del personal). Por último, el resultado esperado (minimizar riesgos, asegurar la calidad de las especificaciones establecidas), (10, 16).

Finalmente, para una eficiente gestión de la documentación y mejora del sistema se integran los estándares de la norma 30 301.

### 18.1 COMPONENTES DE UN MANUAL.

1. Identificación.
2. Aprobación.
3. Registro.
4. Contenido.
  - Introducción.
  - Objetivo.
    - 4.1 Antecedentes.
    - 4.2 Marco Jurídico.
    - 4.3 Misión y Visión.
    - 4.4 Organigrama.
    - 4.5 Atribuciones.
    - 4.6 Descripción de Funciones.
    - 4.7 Glosario.
    - 4.8 Cambios de Versión.
    - 4.9 Anexos.

### 18.2 MANUAL DE CALIDAD DE UN TERCERO AUTORIZADO QUE REALIZA PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD.

MANUAL DE CALIDAD DE UN TERCERO AUTORIZADO QUE REALIZA PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD. Anexo A.

## 19 MEJORA

### 19.1 MEJORA

El tercero autorizado debe determinar y seleccionar las oportunidades de mejora e implementar cualquier acción necesaria para cumplir los requisitos del cliente y aumentar su satisfacción (40).

Entre las oportunidades de mejora se incluye:

- a) Mejorar los productos y servicios para cumplir los requisitos, así como considerar las necesidades y expectativas;
- b) Corregir, prevenir o reducir los efectos no deseados;
- c) Mejorar el desempeño y la eficacia del SGC;

El tercero autorizado debe mejorar continuamente la eficacia del SGC. Debe considerar los resultados del análisis y la evaluación, y las salidas de la revisión por la dirección, para determinar si hay necesidades u oportunidades que deben considerarse como parte de la mejora continua (40, 64).

### 19.2 INNOVACIÓN

La innovación puede aplicar a todos niveles, mediante cambios en:  
La tecnología o el producto.

Los procesos (innovación en los métodos, mejorar la estabilidad y reducir variaciones).

El Sistema de gestión (para asegurar ventaja competitiva) (64).



La norma ISO 9001 funciona como la norma marco para todos los Sistemas de Gestión. La diferencia entre los distintos Sistemas radica en los "Procesos de Realización del Producto/Servicio". La tendencia a la certificación/acreditación de los Sistemas de Gestión en los laboratorios se extiende hoy a todos los ámbitos de la actividad y la razón de esta tendencia es que muchas organizaciones han tomado conciencia de la necesidad de mejorar sus procesos y asegurar sus resultados.

La metodología de la norma ISO 30301, para la gestión de los documentos apoya la eficiente gestión de los documentos y ambas son parte de la mejora continua inherente a cualquier sistema de gestión de la calidad.

## 21 CONCLUSIONES.

La metodología de la norma ISO 30301, y las Normas de Calidad y Técnica, están diseñadas para implementar un sistema de gestión basado en mejora continua. Esta metodología nos ayuda a elaborar un Sistema de gestión de los documentos eficiente, que al integrarse a los requisitos normativos de cumplimiento obligatorio para el tercero autorizado, principalmente la Norma Oficial Mexicana 177-SSA1:2013, nos permite asegurar que el sistema de gestión integral implementado cumplirá con los requisitos para que los resultados emitidos sean confiables. Cuando se quiere producir artículos de calidad, es indispensable contar con esta garantía.

El Manual propuesto basado en las normas ISO 30301, la ISO 9001:2015 e ISO/IEC 17020: 2014, apoya para implementar un **sistema de gestión integral aplicable para terceros autorizados que realizan pruebas de intercambiabilidad, con base** en la mejora continua, que permita asegurar el cumplimiento con la regulación aplicable.

## 22 BIBLIOGRAFIA.

1. Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, DOF 23/02/2017.
2. Alvarado Ureña Erick René. **Presentación de la Norma ISO-IEC 17025.**<http://www.cenam.mx/publicaciones/gratuitas/descarga/memorias%20simposio/documentos/ta-or052.pdf>
3. An-Wen Chan et al, SPIRIT 2013 Statement: Defining Protocol Items for Clinical Trials, Annals of Internal Medicine, Research and Reporting Methods, Vol 158, No 3. pp200-208.
4. Braggio, S., Grossi, R.J. y Cugola, M. A strategy for validation of bio analytical methods. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1996; 14: 375-388.
5. BSI. Documento Técnico Introducción al Anexo SL, 2015; 1-4.
6. BSI, "Sistemas integrados PAS 99:2012" (<https://www.bsigroup.com/es-MX/Sistemas-de-Gestion-Integrada-PAS-99>).
7. Bustelo Ruesta Carlota, Serie ISO 30300: Sistema de Gestión para los documentos, 2011, 1ª Revisión, Asociación Española de documentación e Información.
8. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C. Guía de validación de métodos analíticos. 2002.
9. Colom Planas José Luis, "Integrar diferentes normas ISO gracias al Anexo SL" artículo web, [http://www.aspectosprofesionales.info/2013/06/integrar-diferentes-normas-iso-gracias\\_20.html](http://www.aspectosprofesionales.info/2013/06/integrar-diferentes-normas-iso-gracias_20.html).
10. Confederación latinoamericana de bioquímica clínica & organización panamericana de la salud oficina sanitaria panamericana, oficina regional de los terceros autorizados mundial de la salud. Guía para la elaboración de manuales de acreditación de laboratorios clínicos para América Latina. 2002.
11. COFEPRIS. Lineamientos para la evaluación de candidatos y autorización de unidades de verificación a terceros autorizados auxiliares en el control sanitario de medicamentos y dispositivos médicos, 2012.
12. COFEPRIS, Lineamientos Operativos para las Unidades de Verificación Terceros Autorizados Auxiliares en el Control Sanitario de Medicamentos y Dispositivos Médicos.
13. Criterios generales para la acreditación de laboratorios de ensayo y calibración según norma UNE-EN ISO/IEC 17025:2005.
14. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2000, con sus enmiendas en 2002, 2004 y 2008.
15. Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, abril 2014.
16. Díaz Pividal Fernando, Guía Básica para la Redacción del Manual de Funciones, eoi MBA, Edición 2006.

17. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Guideline on the investigation of bioequivalence. 20 Jan 2010.
18. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Guideline on bio analytical method validation. 21 Jul 2011.
19. FDA Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDA sor INDs- General Considerations (March 2014).
20. FDA, Guidance. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. Jan 2011.
21. Gaurav Tiwari and Ruchi Tiwari, Bioanalytical method validatin: An update review, Pharm Methods.2010 Oct-Dec; 1 (1):25-38.
22. Guía para la elaboración de manuales de acreditación de laboratorios clínicos para América Latina. 2002.
23. Health Canada. Guidance Document. Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies. 08 Feb 2012.
24. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/terceros-autorizados>.
25. ICH E3 Harmonized Tripartite Guideline Structure and Content of Clinical Study Reports.
26. ICH E6 (R1) Good Clinical Practice: Consolidated Guidance.
27. ICH E8 Harmonized Tripartite Guideline General Considerations for Clinical Trials.
28. ICH E9 Harmonized Tripartite Guideline Statistical Principles for Clinical Trials.
29. Imre S. et al, "Bioanalytical method validation", Revista Romana de Medicina de Laborator Vol. 10, Nr.1 2008.
30. Interchangeable multi-source pharmaceutical products. WHO draft guideline on marketing authorization requirements. December 1993.
31. INP, Descripción y Perfil de Puestos.[http://www.pediatria.gob.mx/sqe\\_metodol.pdf](http://www.pediatria.gob.mx/sqe_metodol.pdf).
32. Irish National Accreditation Board, Accreditation of Reference Material Producers, PS21,2014.
33. ISO JTCG N 316."ISO guide 834-High Level structure, identical core text and common terms and core definitions for use in Management Systems Standards" (2011).
34. Karnes, H. T., Shiu, G. y Shah, V. P. Bioanalytical Method Validation. Pharmaceutical Research, 1991;9:421-426.
35. ISO GUIA 83. 2011 High level structure and identical text for management system standards and common core management system terms and definitions.
36. Ley General de Salud. Publicada en el DOF el 7 de febrero de 1984, última reforma publicada DOF 27-01-2017.
37. Locke, C. S. An exact, confidence interval from untransformed data for the ratio of two formulation means. J. Pharmacokin. Biopharm, 1984; 12:649-655.
38. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: Fortieth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva, World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7.
39. NMX-CC-9000-IMNC-2015. Sistemas de Gestión de la Calidad, fundamentos y vocabulario.
40. NMX-CC-9001-IMNC-2015. Sistemas de Gestión de la Calidad- Requisitos. Publicada en el DOF 25 de septiembre 2015.
41. NMX-EC-17000-1MNC-2007. Evaluación de la Conformidad. Vocabulario y Principios generales.
42. NMX-EC-17020-IMNC: 2014.Evaluación de la conformidad-Requisitos para el funcionamiento de diferentes tipos de unidades (organismos) que realizan la verificación (inspección).
43. NMX-EC-17025-IMNC: 2006. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de calibración y pruebas (ensayos).
44. NMX-CC-19011-IMNC-2012. Directrices para la Auditoría de Sistemas de Gestión.
45. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SEGOB-2011, Señales y avisos para protección civil- Colores, formas y símbolos a utilizar.
46. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2015, Del expediente clínico.
47. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.
48. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-2002, Sistema General de Unidades de Medida.
49. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

50. Norma Oficial Mexicana NOM-016-SSA3-2012, Que establece las características mínimas de infraestructura y equipamiento de hospitales y consultorios de atención médica especializada.
51. Norma Oficial Mexicana NOM-019-STPS-2011, Constitución, integración, organización y funcionamiento de las comisiones de seguridad e higiene.
52. Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.
53. Norma Oficial Mexicana NOM 027-SSA3-2013, Regulación de los Servicios de Salud. Que establece los criterios de funcionamiento y atención en los servicios de urgencias de los establecimientos para la atención médica.
54. NOM-030-STPS-2009. Servicios Preventivos de seguridad y salud en el trabajo-Funciones y Actividades.
55. Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
56. Norma Oficial Mexicana NOM-054-SEMARNAT-1993, Que establece el procedimiento para determinar la incompatibilidad entre dos o más residuos considerados como peligrosos por la Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-1993.
57. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
58. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
59. Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.
60. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos.
61. 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.
62. Norma Oficial Mexicana 177-SSA1:2013. 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 de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
63. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la FV.
64. Norma Técnica Colombiana NTC-ISO 9004-Gestión para el éxito sostenido de una organización. Enfoque de Gestión de la Calidad.
65. Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2015, Instalación y operación de la FV.
66. Norma técnica No. 313. Para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de Salud. 1988.
67. Norma técnica No. 314. Para el registro y seguimiento en materia de investigación para la Salud.
68. Norma técnica No. 315. Para el funcionamiento de Comisiones de investigación en las Instituciones de atención a la Salud.
69. Rabindra N. Patnaik, FDA- Bioequivalence Assesment: Approaches, Designs, and Statittical Considerations (2004).
70. Reglamento de Insumos para la Salud. DOF última reforma 14-03-2014.
71. Shaik Mastan, Thirunagari Bhavya Latha, Sathe Ajay- The basic regulatory considerations and prospects for conducting bioavailability/bioequivalence (BA/BE) studiesan overview Comparative Effectiveness Re70search 2011:1: 1-25.
72. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. DOF 02-04-2014.
73. Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.2004.
74. Schuirman, D. J. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J. Pharmacokin. Biopharm, 1987; 715:657-680.
75. Vinod P. Shah "Guidance Document on Bio Analytical Methods Validation The AAPS Journal 2007:9(1), E43 - E47.
76. José Luis Miguel, Norma UNE 66177, Especificación de los requisitos comunes del Sistema de gestión como marco para la integración, CALIDAD, PP. 8-12, ene-mar 2013.

77. WHO, Validación de Métodos Analíticos- Buenas prácticas para Laboratorios Nacionales de Control Farmacéutico, Anexo 3 informe 36,2002.
78. William F. Mc Arthy and Nan Guo. Statistical Approach to Establishing Bioequivalence, Paper SP04, FDA (1-12).

# “MANUAL DE CALIDAD PARA TERCEROS AUTORIZADOS QUE REALIZAN LAS PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD”.

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN.  
JULIÁN MEJÍA CALLEJAS

## 23 CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	65
1.1 Información Documentada.....	65
1.2 Anexo SL (Estructura de Alto Nivel ISO 9001:2015).....	66
2. OBJETIVO DEL MANUAL.....	66
3. ALCANCE.....	66
4. ANTECEDENTES DEL SGD.....	67
Personal del proceso preclínico.....	68
Personal del proceso clínico.....	68
Personal del proceso analítico.....	69
6. MARCO JURÍDICO.....	70
7. TABLA DE INFORMACIÓN DOCUMENTADA CONTENIDA EN EL MANUAL DE CALIDAD DEL SGC DEL LABORATORIO.....	74
8. MISIÓN Y VISIÓN.....	75
9. ORGANIGRAMA O DIAGRAMA DE PUESTOS.....	75
10. ATRIBUCIONES.....	76
11. PERFILES DE PUESTOS Y DESCRIPCIÓN DE FUNCIONES.....	77
12. LISTA MAESTRA DE LA INFORMACIÓN DOCUMENTADA DEL SGC DEL LABORATORIO.....	78
13. REGISTROS.....	82
14. GLOSARIO.....	82
15. CAMBIOS DE VERSIÓN.....	86
16. ANEXOS.....	86

### 23.1 1.1 INFORMACIÓN DOCUMENTADA.

Las normas ISO 30300 tienen una estrecha relación con otras normas de gestión de documentos, especialmente con aquellas redactadas por el subcomité Técnico de ISO, denominado Archive/Records

Management (TC46/SC11, en la numeración de ISO), cuyo grupo de coordinación se encarga de controlar la coherencia de todas las normas publicadas (SEDIC-ISO30300).

Todos los manuales, procedimientos, políticas, programas, calendarios, etc., requeridos en la NMXEC-17025-IMNC-2006 / ISO/IEC 17025:2005 deben estar documentados, ya sea en papel o en forma electrónica y ser parte del sistema de gestión establecido por el laboratorio. Se deberá mostrar que la documentación del sistema esté entendida e implantada. El laboratorio debe definir y documentar claramente los servicios (por ejemplo: calibración, mantenimiento, verificación, etc.), suministros, reactivos y materiales consumibles que afecten la calidad de los ensayos y/o calibraciones dentro del alcance de la acreditación.

## 23.2 1.2 ANEXO SL (ESTRUCTURA DE ALTO NIVEL ISO 9001:2015).

La mayoría de las organizaciones basan su sistema de gestión en más de una norma y además para implantar y certificar cada una de ellas requiere tiempo y recursos, lo que genera la necesidad de integrarlas de la mejor forma. Como cada una de ellas presenta diferentes estructuras, requisitos y terminología, integrarlas representa un reto.

Para resolver esta situación, ISO desarrolló el Anexo SL, que es el marco para un sistema de gestión genérico y la estructura de todas las normas de sistemas de gestión nuevas y revisadas de ahora en adelante. Esto evitará conflictos, duplicidades y confusiones, además de malentendidos. Los requisitos de calidad con la Estructura de Alto Nivel ISO 9001:2015:

1. Objeto y Campo de Aplicación.
2. Referencias Normativas
3. Términos y Definiciones
4. Contexto de la Organización
5. Liderazgo
6. Planificación
7. Soporte
8. Operación
9. Evaluación del desempeño
10. Mejora

**24 GENERAR EVIDENCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS DE CALIDAD QUE DEMUESTREN LA COMPETENCIA DEL LABORATORIO (NOMBRE DEL LABORATORIO DEL TERCERO AUTORIZADO EN CUESTIÓN) PARA REALIZAR LAS PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.**

**25 EL ALCANCE DE ESTE MANUAL DEL SISTEMA DE GESTIÓN DOCUMENTAL SON TODOS LOS PROCESOS, PROCEDIMIENTOS Y ACTIVIDADES QUE SE LLEVAN A CABO EN (NOMBRE DEL LABORATORIO DEL TERCERO AUTORIZADO EN CUESTIÓN), PARA EL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS DE CALIDAD QUE**

## DEMUESTREN LA COMPETENCIA DEL LABORATORIO PARA REALIZAR LAS PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.

**26 EL PROPÓSITO DE IMPLEMENTAR UN SISTEMA DE GESTIÓN DOCUMENTAL ES LA GESTIÓN SISTEMÁTICA Y VERIFICABLE DE LOS DOCUMENTOS COMO INFORMACIÓN ACERCA DE LAS ACTIVIDADES DE LA ORGANIZACIÓN. LAS PRIMERAS NORMAS DE GESTIÓN DE DOCUMENTOS FUERON LAS ISO 15489, PARTES 1 Y 2, PUBLICADAS EN 2001 Y SE ADOPTARON COMO NORMAS UNE EN 2006. NORMAS DE PARTIDA PARA LAS ISO 30300 Y 30301. PARTIENDO DE LAS MISMAS SE HAN DESARROLLADO OTRAS NORMAS QUE ABORDAN DISTINTOS ASPECTOS DE CONTROLES Y PROCESOS DE GESTIÓN DOCUMENTAL, Y SE ESTÁN DESARROLLANDO OTRAS DE ACUERDO CON NECESIDADES DEL MERCADO (SEDIC-ISO30300).**

Los requisitos legales aplicables nacionales y municipales a menudo incluyen puntos relativos a buenas prácticas en laboratorios y/o requisitos específicos sobre Sistemas de Gestión. El Anexo SL aplica a todas las normas de sistemas de gestión, como las ISO, las especificaciones de acceso público (PAS) y especificaciones técnicas (TS).

El Anexo SL, tiene el objetivo de desarrollar NSG (Normas de sistemas de gestión, consistentes y compatibles entre ellas). Todos los TC (Comités Técnicos) deben seguir desde ahora la estructura del Anexo SL, que representa para todas las normas ISO:

- Estar adaptadas a una estructura de alto nivel.
- Disponer de texto básico idéntico.
- Existencia de términos comunes y de definiciones básicas.

Es recomendable para el tercero autorizado basar su carpeta del Sistema de Gestión de la Calidad en el Formato del Anexo SL. La Norma ISO 9001:2015 proporciona un modelo para operar un sistema de gestión de la calidad (SGC) en la que los beneficios principales son:

- La optimización del uso de los recursos.
- La mejora en gestión de riesgos.
- Aumento en la satisfacción del cliente mediante el cumplimiento de sus expectativas sobre el servicio.

## 5. CONTEXTO DE LA ORGANIZACIÓN.

Además de la Norma Oficial Aplicable al proceso, es indispensable conocer los criterios y requisitos a considerar para los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que son los siguientes:

- Antes de iniciar los estudios, deben asegurarse que los medicamentos de referencia y de prueba cuentan con todas las pruebas de calidad, pureza, identidad y potencia.
- Toda la información generada durante la realización del estudio incluyendo los eventos no esperados deben ser registrados, almacenados y reportados a la COFEPRIS.

- Los equipos deben estar calificados y los instrumentos de medición calibrados por organismos acreditados para este efecto.

Además, las Unidades Preclínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, deben contar con:

### 26.1 PERSONAL DEL PROCESO PRECLÍNICO.

Investigador Principal, profesional en ciencias químico biológicas o ciencias de la salud con la experiencia comprobable de acuerdo al campo de aplicación, debe ser experto en la línea de investigación científica, es responsable de:

- Elaborar y revisar el protocolo de pruebas preclínicas y de asegurar su correcta ejecución.
- Coordinar la realización de las pruebas y de revisar sus resultados.
- Elaborar el informe final de estudios preclínicos efectuados y debe asegurar:
- Que se trabaje con protocolos aprobados.
- Que el personal técnico involucrado en las pruebas cuenta con la capacitación y experiencia en la ejecución de las mismas.
- Que se apliquen las BPL.
- Que todos los datos crudos, documentación, protocolos y reportes finales estén identificados y sean archivados al concluir el estudio.

### 26.2 PERSONAL DEL PROCESO CLÍNICO.

Personal del proceso clínico, deberá cumplir con lo establecido en la NOM-012-SSA3-2012 (véase punto 3.4, del capítulo de referencias), en las Guías para las BPC de ICH y demás disposiciones jurídicas aplicables.

Investigador Principal, el cual debe ser un médico titulado o profesional de la salud con la capacitación y experiencia comprobable en el desarrollo de protocolos de investigación clínica, que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio, con formación y capacitación deseable en metodología de la investigación, farmacología clínica, bioestadística y regulación sanitaria o especialista en el área clínica; es el responsable de:

- Elaborar y revisar el protocolo del estudio clínico y asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta la capacidad instalada y el personal disponible, en conjunto con el equipo de investigación (Coordinador clínico, sub-investigador clínico, personal médico, paramédico y enfermeras).
- Realizar el envío del protocolo clínico a la COFEPRIS para su autorización.
- Ser el enlace con el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación.
- Definir los lineamientos para el desarrollo del estudio bajo las BPC y demás disposiciones jurídicas aplicables.
- Asegurar que el protocolo, el formato de reporte de caso, las enmiendas a los protocolos, el consentimiento informado y los demás documentos inherentes al estudio, estén dictaminados por el Comité de Ética en Investigación y por el Comité de Investigación y autorizados por la COFEPRIS.

- Aprobar el reporte clínico del estudio, así como de reportar sus desviaciones.
- Reportar los eventos adversos de acuerdo a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2012 (véase punto 3.19, del capítulo de referencias).
- Informar de inmediato al Responsable Sanitario, al Comité de Ética en Investigación, al Comité de Investigación, al CNFV y al patrocinador del estudio, acerca de cualquier evento adverso serio no esperado o cualquier suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los sujetos de investigación.
- Informar a los sujetos de investigación el alcance, la naturaleza y los riesgos del estudio en cuestión y obtener su consentimiento informado.
- Informar a los sujetos de investigación del estudio que no pueden participar en más de 4 estudios farmacocinéticos por año en el caso de sujetos de investigación sanos, considerando que entre estudio y estudio el periodo mínimo sea de al menos de 3 meses y en su caso determinar la conveniencia de participar en más de un estudio; en el caso de pacientes sujetos de investigación su participación dependerá de los beneficios clínicos y de lo establecido en las BPC.
- Asegurar que el personal que forma parte del estudio conozca con anterioridad sus responsabilidades y actividades concretas en la realización del estudio y se apeguen a lo establecido en el protocolo.
- Verificar que el personal que forme parte del estudio (médicos, enfermeras, químicos, etc.), que manejen muestras de laboratorio, cuenten con estudios de bioseguridad (Ags, VHB, VHC, VDRL y VIH).
- Garantizar que los sujetos de investigación del estudio cumplan con los criterios de inclusión y que no estén comprometidos en algún criterio de exclusión.
- Verificar el registro oportuno en el documento fuente y la fidelidad de la transcripción de los datos en los reportes de caso y demás documentos inherentes al estudio.
- Asegurar que se cuente con los recursos humanos y la infraestructura necesaria para hacer frente a una contingencia médica durante el desarrollo de un estudio.
- Verificar que se registre por el personal a su cargo en forma completa y oportuna las actividades y mediciones que se realicen durante la ejecución del estudio.
- Vigilar el estado físico de los sujetos de investigación durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.
- Verificar que el expediente clínico del sujeto de investigación presente su historia clínica, resultados de laboratorio y gabinete de acuerdo a lo descrito en el protocolo y cumplir con lo señalado en la NOM-004-SSA3-2012 (véase punto 3.1, del capítulo de referencias).
- Colaborar en la elaboración del reporte clínico del estudio.

### 26.3 5.3 PERSONAL DEL PROCESO ANALÍTICO.

Responsable del proceso analítico, debe ser un profesional titulado del área químico biológica con la capacitación y experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de las pruebas; tiene las siguientes funciones:

- Dirigir técnicamente las pruebas, así como el procesamiento de datos y muestras, la interpretación, documentación e informe de resultados.
- Avalar el protocolo de validación y verificar su apego y cumplimiento.
- Elaborar el plan de trabajo.
- Elaborar el informe final de las pruebas realizadas.

- Personal de Gestión de Calidad para el proceso preclínico y analítico.
- Responsable de aseguramiento de calidad, el cual debe ser un profesional titulado, del área química biológica o de la salud, con el entrenamiento y experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades en sistemas de gestión de la calidad, regulación sanitaria y en la realización de las pruebas independientemente de la operación del estudio, sus funciones son las siguientes:
  - Avalar los protocolos e informes finales.
  - Elaborar en tiempo y forma un informe de aseguramiento de calidad del estudio, el cual debe presentar las desviaciones al mismo, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolver el problema.
  - Verificar que se cumple en tiempo y forma con el programa de mantenimiento, verificación y calibración de equipos e instrumentos, según corresponda.
  - Asegurar el resguardo de la documentación del sistema, así como del expediente o archivo maestro de los estudios.
  - Supervisar de manera sistemática la operación del estudio.
  - Verificar los procesos, registros, documentos y actividades, los cuales deben de cumplir con los requisitos de calidad establecidos y esta Norma.
  - Verificar que se cumple con las BPL.

Responsable de [Gestión de Calidad](#), el cual debe tener definida la responsabilidad y la autoridad para asegurarse de que el sistema de gestión relativo a la calidad será documentado e implementado.

[Responsable Sanitario](#) el cual debe cumplir las obligaciones que señalan la Ley General de Salud, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables.

En este contexto, la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 plantea que para declarar un medicamento es intercambiable respecto al producto de referencia, se evaluará la bioequivalencia comparando entre ambos medicamentos (prueba y referencia) la velocidad y la cantidad de fármaco absorbido. En este estudio los sujetos de investigación se asignan de manera aleatoria, a cada uno de dos grupos se les administran los dos productos, con una secuencia diferente, en dos periodos de administración. Desde el punto de vista del diseño se dice que los sujetos de investigación están cruzados con los productos.

La metodología estadística ortodoxa basada en el esquema tradicional de prueba de hipótesis (hipótesis nula e hipótesis alterna) no es apropiada para asegurar la bioequivalencia. Se ha adoptado un esquema diferente para determinar, a partir de los parámetros farmacocinéticos medidos después de la administración de los productos de prueba y de referencia, si las medias poblacionales son similares. Este procedimiento implica el cálculo del IC para el cociente (o diferencia) de los promedios de las variables farmacocinéticas entre los productos de prueba y de referencia. Los límites del IC para las medias poblacionales, así como el nivel de confianza, se establecen para determinar la bioequivalencia.

En el área de salud se deben considerar las normas éticas nacionales e internacionales para equilibrar el riesgo-beneficio de las intervenciones. Los criterios fundamentales de estas normas son los siguientes:

- Respeto por la autonomía

- Beneficencia
- No maleficencia
- Justicia

El código de Nüremberg describe los elementos éticos de la investigación con humanos, que enfatiza la protección de las personas vulnerables y recomienda un comité de ética independiente

La referencia internacional para la ética de la investigación es La Declaración de Helsinki, la cual resalta que se debe de dar preferencia al bienestar de los participantes por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad. Además de que recomienda que los proyectos sean evaluados por un comité de ética independiente a los investigadores.

Las Normas Internacionales que el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la organización internacional de la salud, elaboraron tomando en consideración las circunstancias especiales de los países en vías de desarrollo, adaptando la regulación a las circunstancias socioeconómicas y la necesidad de investigación en estos países.

La Conferencia Internacional sobre la Armonización en 1990 (*International Conference on Harmonization*), se conformó con el objetivo de estandarizar el proceso para el desarrollo, prueba y lanzamiento al mercado de medicamentos nuevos. Las “Pautas para la Buena Práctica Clínica” (*Good Clinical Practices. GCP*), adoptadas y adaptadas para la región latinoamericana por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), constituye una estrategia de control de calidad para la evaluación de la seguridad, calidad y eficacia de nuevos productos médicos.

El derecho a la protección de la salud se reconoce constitucionalmente en el Artículo 4, párrafo cuarto:

“Toda persona tiene derecho a la protección de la Salud. La Ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del Artículo 73 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos”.

Este derecho es desarrollado por la Ley General de Salud, los reglamentos emanados de ella y las normas oficiales mexicanas emitidas por la Secretaría de Salud. La Ley general de salud desarrolla los principios del derecho a la protección de la salud.

Como el Artículo 1º de la Ley General de Salud que Reglamenta el derecho a la protección de la salud que tiene toda persona en los términos del Artículo 4º Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Establece las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general. Esta Ley es de aplicación en toda la República Mexicana. Del Artículo 3º de dicha Ley se desprenden las fracciones I y VII dicen:

Fracción I. Son materia de salubridad general: La organización, control y vigilancia de la prestación de servicios y establecimientos de servicios de salud públicos, sociales y privados.

Fracción VII. La organización, coordinación y vigilancia del ejercicio de las actividades profesionales, técnicas y auxiliares de la salud.

El Artículo 26 de la Ley orgánica de la administración pública federal señala que la Secretaría de Salud tiene facultades de encabezar el Sector Salud. El Artículo 39 de la misma establece las facultades de la Secretaría de Salud para planear, desarrollar, establecer, evaluar y vigilar que se haga efectivo el derecho de protección a la salud.

La Ley General de Salud respecto a investigación con seres humanos, detalla los aspectos como el nivel de riesgo de la investigación, los requisitos del consentimiento informado en el Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. El cual establece los requisitos que deben cumplir los profesionales de la salud y las instituciones que realizan investigaciones, particularmente por la utilización de métodos o técnicas novedosas.

De dicha Ley se desprende el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica.

El Título Quinto (Artículos 98 a 103), señala las acciones que comprende la investigación para la salud, y los criterios a los que deberá apegarse la investigación en seres humanos y la obligación de las instituciones de salud de constituir bajo la responsabilidad de sus titulares un Comité de Investigación; un Comité de Ética en Investigación, en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos; y un Comité de Bioseguridad. Particularmente el Artículo 41 Bis trata sobre los casos de establecimientos de atención médica que lleven a cabo actividades de investigación en seres humanos, un Comité de Ética en Investigación es responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formular las recomendaciones de carácter ético, y elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud.

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en su Artículo 3º declara que La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

- I. Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos;
- II. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social;
- III. A la prevención y control de los problemas de salud;
- IV. Al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud;
- V. Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y
- VI. A la producción de insumos para la salud.

Y en su Artículo 4º habla de su alcance: “La aplicación de este Reglamento corresponde a la Secretaría y a los gobiernos de las entidades federativas; incluyendo al Distrito Federal, en el ámbito de sus respectivas competencias y en los términos de los Acuerdos de Coordinación que se suscriban para formalizar las acciones que tengan por objeto promover e impulsar el desarrollo de la investigación”.

También es obligatorio el cumplimiento de la Ley federal sobre metrología y normalización actualizada en Julio de 2014 .La normalización es la medida en la que los productos alcanzan las exigencias del uso. Los Artículos más importantes a considerar son:

Artículo 10.- Los instrumentos para medir y patrones que sirvan de base o se utilicen para actividades que puedan afectar la vida, la salud o la integridad corporal, requieren aprobación del modelo o prototipo por parte de la Secretaría;

ARTÍCULO 24.- Se instituye el Sistema Nacional de Calibración con el objeto de procurar la uniformidad y confiabilidad de las mediciones que se realizan en el país, tanto en lo concerniente a las transacciones

comerciales y de servicios, como en los procesos industriales y sus respectivos trabajos de investigación científica y de desarrollo tecnológico.

La Secretaría autorizará y controlará los patrones nacionales de las unidades básicas y derivadas del Sistema General de Unidades de Medida y coordinará las acciones tendientes a determinar la exactitud de los patrones e instrumentos para medir a fin de obtener la uniformidad y confiabilidad de las mediciones.

Reglamento de la LFMN declara en el Artículo 2: “La Secretaría operará un sistema de información relativo a la metrología, normalización y evaluación de la conformidad, el cual contendrá, entre otra información, el Catálogo Mexicano de Normas, el listado de los comités consultivos nacionales de normalización, comités técnicos de normalización nacional y comités mexicanos de normas internacionales, entidades de acreditación, personas acreditadas por éstas, organismos nacionales de normalización y personas aprobadas por las dependencias”.

Y en el Artículo 80: “Los procedimientos para la evaluación de la conformidad podrán elaborarse en forma general o para cada norma oficial mexicana en particular y, cuando se requiera, para normas mexicanas y podrán incluir la descripción de los requisitos que deben cumplir los usuarios, los procedimientos aplicables, consideraciones técnicas y administrativas, tiempo de respuesta, así como los formatos de solicitud del documento donde consten los resultados de la evaluación de la conformidad que deban aplicarse”.

Además en el Artículo 87 da las bases para la acreditación:

“Los interesados en acreditarse y aprobarse como laboratorios de pruebas y calibración, organismos de certificación y unidades de verificación, deberán formular su solicitud a la entidad de acreditación en términos de lo dispuesto en los Artículos 68 y, en su caso, 79 de la Ley”.

Mientras que el artículo 97 fundamenta la verificación por las entidades regulatorias:

“Las visitas de verificación para la evaluación de la conformidad respecto de normas oficiales mexicanas se efectuarán por el personal de la autoridad competente debidamente autorizado o mediante el auxilio de unidades de verificación acreditadas y aprobadas que sean comisionadas específicamente por la autoridad respectiva, conforme a un programa de verificaciones previamente elaborado por la misma”.

El Artículo 14 del Reglamento de la comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios, en, su fracción VIII, señala que es facultad de la COFEPRIS expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitadora.

La Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 Que establece los criterios para la ejecución de los proyectos de investigación para la salud en seres humanos, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que son de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitadora o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos.

Otras leyes aplicables a nuestro servicio son: la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares (a efecto de garantizar la privacidad y el derecho a la autodeterminación informativa de las personas).

En cuanto a las normas oficiales mexicanas se encuentra la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.", obligatoria en todo el territorio mexicano lo mismo que la NOM-087-ECOL-SSA1-2002, "Protección ambiental – Residuos peligrosos Biológico-Infeciosos – Clasificación y especificaciones de manejo Norma oficial mexicana NOM-026-STPS-2008, colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías. NOM-017-STPS-2008. Equipo de protección personal-Selección, uso y manejo en los centros de trabajo. Equipo de protección personal, selección, uso y manejo en los centros de trabajo. NOM-010-SSA2-2010, Para la prevención y el control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Para la prevención y control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica, la Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos. La Obligatoria en NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos y para la Central de Mezclas es La Norma Oficial Mexicana NOM-249-SSA1-2010.

Normas Aplicables con respecto a Calidad: ISO 9001-2015, Sistemas de Gestión de Calidad – Requisitos. ISO 15189-2012 Laboratorios clínicos - Requisitos para la calidad y la competencia. Y finalmente para laboratorios de calibración, ensayo y verificación (incluyendo los de investigación) la ISO-IEC-17025 2006.

#### Referencias Normativas.

La Norma ISO/IEC 17025:2005 contiene varios requisitos de competencia técnica que no están en la Norma ISO 9001:2000, aunque varios requisitos de gestión son comunes en ambas normas.

En la norma ISO/IEC 17025 los Procesos de Realización del Servicio se encuentran dentro del punto 5 .- "Requisitos Técnicos " e incluyen varios requisitos de competencias técnicas que no están cubiertos por la norma ISO 9001 como las comparaciones inter-laboratorios, la evaluación y estimación de la incertidumbre de los resultados, los contenidos de los informes de resultados.

Si los clientes requieren el reconocimiento internacional de los resultados de los ensayos y calibraciones, el laboratorio deberá acreditar la norma ISO/IEC 17025.

Manual de Calidad	Anexo SL
Alcance	1. Alcance
Marco Regulatorio	2. Referencias Normativas
Glosario	3. Términos y Definiciones

Introducción	4. Contexto de la Laboratorio de Ensayo
Misión y Visión de la Laboratorio de Ensayo	5. Liderazgo
VIII. LM de PNOs relacionados con calidad	6. Planificación
VIII. LM de PNOs relacionados con calidad, XI. Registros	7. Soporte
VIII. LM de PNOs relacionados con calidad, XI. Registros	8. Operación
LM de PNOs relacionados con calidad	9. Evaluación del desempeño
Registros	10. Mejora

#### 26.4 MISIÓN:

26.5 DESARROLLAR LAS PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS Y/O ESTUDIOS CLÍNICOS FASE IV, PROPORCIONANDO RESULTADOS CONFIABLES.

#### 26.6 VISIÓN:

Apoyar a la industria farmacéutica y partes interesadas en la toma de decisiones con respecto a los medicamentos intercambiables, con resultados confiables basados en la competencia técnica del laboratorio de ensayo.

Un organigrama es un esquema de la organización. Un organigrama permite analizar la estructura de la organización representada y cumple con un rol informativo, al ofrecer datos sobre las características generales de la organización.

Los organigramas deben representar de forma gráfica o esquemática los distintos niveles de jerarquía y la relación existente entre ellos. No tienen que abundar en detalles, sino que su misión es ofrecer información fácil de comprender y sencilla de utilizar.

Pueden mencionarse tres tipos de organigrama. Los organigramas generales son aquellos que ofrecen una visión simplificada de la organización, ya que sólo exhiben la información más importante. Los organigramas analíticos, en cambio, muestran datos más detallados y son más específicos. Por último, los organigramas suplementarios son un complemento de los analíticos.

No obstante, aunque esta es una clasificación generalizada de los tipos de organigramas existentes en base a lo que son las funciones que se realizan en cada área, no podemos pasar por alto tampoco el hecho de que existe otra tipología que gira en torno a lo que es la estructura de aquellos.

Partiendo de esta premisa nos encontramos con los siguientes tipos:

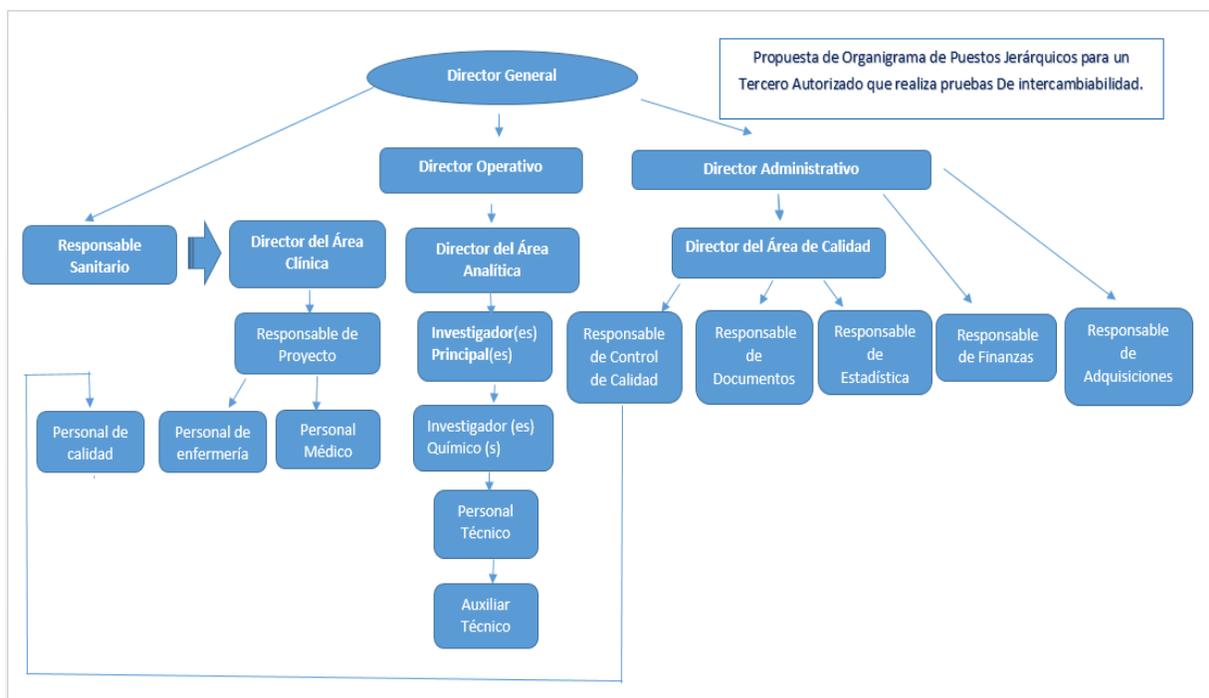
Organigrama horizontal. Se caracteriza por el hecho de que en él lo que son las jerarquías se muestran de izquierda a derecha.

Organigrama vertical. En su caso, las citadas jerarquías se presentan en forma de pirámide, es decir, arriba estará la autoridad más importante y abajo el trabajador con menos poder de decisión.

Organigrama mixto. Este tipo se caracteriza por ser una mezcla de los dos primeros tipos citados.

Además de todo lo expuesto podemos decir que cualquier empresa, entidad o institución cuenta con su propio organigrama. Así, existe el mismo tanto en cualquier ayuntamiento como en cualquier compañía privada o en los diversos ministerios gubernamentales.

La propuesta para el organigrama de jerarquía de puestos para el tercero autorizado, en nuestro caso, es el organigrama vertical y es la siguiente:



El Diccionario de la lengua española © 2005 Espasa-Calpe: define atribución como:

1. Adjudicación de hechos o cualidades de alguien.
2. Asignación de algo a alguien como de su competencia.
3. Facultad que da a una persona el cargo que ejerce.

De acuerdo con estas definiciones (2 y 3), las atribuciones de un puesto son las responsabilidades y autoridades inherentes al puesto, y se definen de manera similar a las utilizadas para la descripción de las funciones del puesto, como a continuación se muestra:

El análisis de puestos se lleva a cabo cubriendo la descripción del puesto y el perfil del puesto, lo anterior utilizando la lista de verificación de la siguiente tabla:

Descripción del Puesto	Perfil del Puesto
<b>Identificación del Puesto</b>	Escolaridad y áreas del Conocimiento
<b>Misión del Puesto</b>	Experiencia Laboral
<b>Objetivos específicos y Funciones</b>	Condiciones de Trabajo
<b>Entorno operativo</b>	Capacidades y habilidades requeridas para el puesto

Para identificar las funciones de un puesto de trabajo es necesario analizar las sub-funciones que se desarrollan y las actividades que se realizan, agrupándolas posteriormente por naturaleza y relacionándolas con el resultado que se espera de cada una de ellas.

Es necesario:

1. Seleccionar el o los verbos de actuación que definen la función realizada. Por ejemplo: planificar, dirigir, asegurar, analizar, asesorar, organizar, controlar, estudiar, coordinar, definir, establecer, etc.
2. Definir la propia función sobre la que opera el verbo. Ejemplo: la captación de los recursos financieros, la política de personal, la fiabilidad y eficacia de los procedimientos contables, las negociaciones con los clientes, nuevos mercados y áreas de negocio, las inversiones y desinversiones de la Empresa, la explotación del ordenador, los estudios y proyectos técnicos, el mantenimiento de las instalaciones, etc.
3. El resultado buscado. Por ejemplo: para minimizar los costos de producción, para lograr la cifra de ventas prevista, para alcanzar el objetivo planificado, para alcanzar mayor productividad, para minimizar los riesgos, para asegurar que la calidad responda a las especificaciones establecidas, etc.

Un ejemplo de lo anterior es la siguiente tabla que sugiere la manera de redactar las funciones realizadas por el personal que ocupa un puesto administrativo en la organización:

VERBO(S) ACCIÓN + COMPLEMENTO + RESULTADO

¿QUE HACE?

¿PARA QUE LO HACE?

**Elaborar** Los oficios, atentas notas y otros documentos de su área Para comunicar y/o dar respuesta a las solicitudes recibidas por las diversas unidades administrativas y clientes en general.

**Asesorar** A los clientes del área que solicitan información y/o servicios vía telefónica o presencial Con el propósito de orientarlos y captar sus solicitudes a fin de que sean atendida oportunamente.

CLAVE	NOMBRE DEL DOCUMENTO
PCA-2016	PLAN DE CALIDAD ANUAL
PMIRP-2016	PLAN DE MANEJO INTEGRAL DE RESIDUOS PELIGROSOS
PNO1-2016	PNO DE ACCESO A LAS INSTALACIONES
PNO2-2016	PNO DE LIMPIEZA DE LAS INSTALACIONES
PNO3-2016	PNO DE MANTENIMIENTO DE LAS INSTALACIONES
PNO4-2016	PNO DE CONTROLES AMBIENTALES
PNO5-2016	PNO DE NIVELES DE ACCESO A LA INFORMACIÓN
PNO6-2016	PNO DE NIVELES DE COMUNICACIÓN DEL LABORATORIO
PNO7-2016	PNO DE SEGURIDAD DE LA INFORMACIÓN
PNO8-2016	PNO PARA EMISIÓN, DISTRIBUCIÓN Y CONTROL DE LA INFORMACIÓN DOCUMENTADA DEL SGC
PNO9-2016	PNO PARA ASEGURAR EL MANEJO CONFIDENCIAL DE LA INFORMACIÓN
PNO10-2016	PNO PARA ASEGURAR LA RASTREABILIDAD DE LA INFORMACIÓN
PNO11-2016	PNO DE MANEJO Y VERIFICACIÓN DEL SOFTWARE
PNO12-2016	PNO DE CONTRATACIONES
PNO13-2016	PNO DE INDUCCIÓN AL PUESTO
PNO14-2016	PNO DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS
PNO15-2016	PNO DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO
PNO16-2016	PNO PARA LA CONTRATACIÓN DEL PERSONAL

<b>PNO17-2016</b>	PNO PARA LA GESTIÓN DEL PERSONAL
<b>PNO18-2016</b>	PNO DE CAPACITACIÓN
<b>PNO19-2016</b>	PNO DE INDUCCIÓN AL PUESTO
<b>PNO20-2016</b>	PNO PARA SEGURIDAD DEL PERSONAL
<b>PNO21-2016</b>	PNO DE FUNCIONES, RESPONSABILIDADES Y AUTORIDADES
<b>PNO22-2016</b>	PNO DE CAPACITACIÓN EN LOS PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN
<b>PNO23-2016</b>	PNO PARA LA EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL PERSONAL
<b>PNO24-2016</b>	PNO DE CONSTITUCIÓN Y REGISTRO DE ACTIVIDADES DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN Y DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
<b>PNO25-2016</b>	PNO DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO CLÍNICO POR LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
<b>PNO26-2016</b>	PNO PARA SUBCONTRATACIONES
<b>PNO27-2016</b>	PNO PARA REQUISICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PARA EVALUACIÓN
<b>PNO28-2016</b>	PNO PARA ADQUISICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PARA EVALUACIÓN
<b>PNO29-2016</b>	PNO PARA LA RECEPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y DE REFERENCIA
<b>PNO30-2016</b>	PNO PARA EL ETIQUETADO DE LOS MEDICAMENTOS PARA EVALUACIÓN
<b>PNO31-2016</b>	PNO PARA VERIFICACIÓN DE LA IDENTIDAD DE LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y REFERENCIA
<b>PNO32-2016</b>	PNO PARA EL MANEJO DE LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y REFERENCIA
<b>PNO33-2016</b>	PNO PARA LA CONTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y REFERENCIA
<b>PNO34-2016</b>	PNO PARA EL ACONDICIONAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS PARA EVALUACIÓN
<b>PNO35-2016</b>	PNO PARA EL CONTROL DE LOS MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y REFERENCIA
<b>PNO36-2016</b>	PNO PARA EL ALMACENAMIENTO Y RETENCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PARA EVALUACIÓN
<b>PNO37-2016</b>	PNO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO
<b>PNO38-2016</b>	

<b>PNO39-2016</b>	PNO DE CONSTITUCIÓN Y ARCHIVO DEL EXPEDIENTE MAESTRO DE LOS ESTUDIOS
<b>PNO40-2016</b>	PNO PARA LA ELABORACIÓN DE LA MONOGRAFÍA PARA EL INVESTIGADOR
<b>PNO41-2016</b>	PNO PARA LA ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS CLÍNICOS
<b>PNO42-2016</b>	PNO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO
<b>PNO43-2016</b>	PNO PARA DESARROLLO DEL ESTUDIO
<b>PNO44-2016</b>	PNO PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN
<b>PNO45-2016</b>	PNO PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO
<b>PNO46-2016</b>	PNO PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL
<b>PNO47-2016</b>	PNO DE SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN
<b>PNO48-2016</b>	PNO PARA LA ORIENTACIÓN A LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN
<b>PNO49-2016</b>	PNO PARA LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN
<b>PNO50-2016</b>	PNO PARA EL INGRESO DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN
<b>PNO51-2016</b>	PNO PARA MONITOREO DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN
<b>PNO52-2016</b>	PNO PARA LA ALIMENTACIÓN DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN
<b>PNO53-2016</b>	PNO DE EGRESO DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN
<b>PNO54-2016</b>	PNO PARA LA ALEATORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
<b>PNO55-2016</b>	PNO PARA LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR
<b>PNO56-2016</b>	PNO PARA LAS MUESTRAS DE RETENCIÓN Y VIGENCIA DEL MEDICAMENTO A EVALUAR
<b>PNO57-2016</b>	PNO PARA LA SEGURIDAD DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN
<b>PNO58-2016</b>	PNO DEL MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS EN LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN
<b>PNO59-2016</b>	PNO PARA LA INFORMACIÓN, COMUNICACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS
<b>PNO60-2016</b>	PNO PARA EL SEGUIMIENTO DE EVENTOS ADVERSOS

<b>PNO61-2016</b>	PNO DE MANEJO DE RIESGOS
<b>PNO62-2016</b>	PNO PARA CONDICIONES Y MEDIDAS DE SEGURIDAD
<b>PNO63-2016</b>	PNO PARA MANEJO DE CONTINGENCIAS RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD
<b>PNO64-2016</b>	PNO PARA LA VALIDACIÓN Y VERIFICACIÓN DE LOS EQUIPOS
<b>PNO65-2016</b>	PNO PARA ASEGURAR LA TRAZABILIDAD METROLÓGICA DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN
<b>PNO66-2016</b>	PNO PARA LA CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN DE EQUIPOS
<b>PNO67-2016</b>	PNO PARA LA EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE LOS EQUIPOS
<b>PNO68-2016</b>	PNO PARA LA EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE LOS MÉTODOS
<b>PNO69-2016</b>	PNO PARA LA GESTIÓN DE EQUIPOS E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN
<b>PNO70-2016</b>	PNO PARA LA GESTIÓN DE REACTIVOS Y CONSUMIBLES
<b>PNO71-2016</b>	PNO PARA EL ESTUDIO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN
<b>PNO72-2016</b>	PNO DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO
<b>PNO73-2016</b>	PNO DE INTERPRETACIÓN
<b>PNO74-2016</b>	PNO DE INFORMES DE VALORACIÓN
<b>PNO75-2016</b>	PNO PARA MANEJO DE RESIDUOS
<b>PNO76-2016</b>	PNO PARA LA IDENTIFICACIÓN Y LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS A LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
<b>PNO77-2016</b>	PNO DE LOS CRITERIOS DE ACEPTACIÓN/RECHAZO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS.
<b>PNO78-2016</b>	PNO PARA EL TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.
<b>PNO79-2016</b>	PNO PARA EL DESECHO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS
<b>PNO80-2016</b>	PNO DE BIOSEGURIDAD EN EL MANEJO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS
<b>PNO81-2016</b>	PNO PARA REPORTES DE INCIDENCIAS O NO CONFORMIDADES
<b>PNO82-2016</b>	PNO PARA MANEJO DE CORRECCIONES Y ACCIONES CORRECTIVAS
<b>PNO83-2016</b>	PNO PARA LA REVISIÓN POR LA DIRECCIÓN
<b>PNO84-2016</b>	PNO DE CONTROLES DE CALIDAD
<b>PNO85-2016</b>	PNO DE PLAN DE TRABAJO DEL ANÁLISIS QUÍMICO
<b>PNO86-2016</b>	PNO DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DEL ANÁLISIS QUÍMICO
<b>PNO87-2016</b>	PNO DE PLAN DE TRABAJO DE ESTADÍSTICA

<b>PNO88-2016</b>	PNO DE SELECCIÓN DE PRUEBAS ESTADÍSTICAS
<b>PNO89-2016</b>	PNO DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE LOS RESULTADOS
<b>PNO90-2016</b>	PNO DE VALIDACIÓN DE LOS RESULTADOS
<b>PNO91-2016</b>	PNO DE INTERPRETACIÓN Y DICTAMEN ESTADÍSTICO
<b>PNO92-2016</b>	PNO DE SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO POR ASEGURAMIENTO DE CALIDAD
<b>PNO93-2016</b>	PNO DE DESVIACIONES OPERACIONALES
<b>PNO94-2016</b>	PNO PARA MEDICIÓN Y MONITOREO DE LOS PROCESOS
<b>PNO95-2016</b>	PNO DE AUDITORÍAS
<b>PNO96-2016</b>	PNO PARA LA MEJORA DE LOS PROCESOS
<b>PNO97-2016</b>	PNO PARA MANEJO DE CONTINGENCIAS

- a. ACCIONES CORRECTIVAS.
- b. ACCIONES DE MEJORA.
- c. BITÁCORAS DE LOS PROCESOS.

<b>Término común en las normas ISO en el Anexo SL</b>	<b>Normas ISO que lo utilizan</b>	<b>Definición</b>
<b>Acción Correctiva</b>		
<b>Alta Dirección</b>		
<b>Archivo de Documentos.</b>		Conjunto ordenado de documentos. También se llama así al local donde se conservan los documentos elaborados y recibidos por el Comité de Medicamentos como consecuencia de la realización de sus actividades.
<b>Auditoría</b>		
<b>Competencia</b>		
<b>Conformidad</b>		

<b>Control de Cambios</b>		Evaluación y Documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.
<b>Corrección</b>		
<b>Desempeño</b>		
<b>Documento</b>	Norma ISO 9000:2005 3.7.2	Cualquier Información en un soporte.
<b>Documento Administrativo</b>		Testimonio, prueba fehaciente, de una actividad.
<b>Documento Controlado.</b>		Información escrita que proporciona los conocimientos y/o directrices.
<b>Documento Externo.</b>		Documentos que apoyan al Comité de Medicamentos y no se elaboraron al interior del Comité. Documentos regulatorios, Normas, Información de los Medicamentos, Artículos científicos, evidencia de la vigilancia terapéutica del hospital, etc.
<b>Documento Interno.</b>		Documentos elaborados al interior del SGC de la SMIN. Toda expresión en lenguaje natural o convencional y cualquier otra expresión gráfica, sonora o en imagen (forma), testimonio de una actividad (contenido). Este elemento interno es un mensaje.
<b>Documento No controlado.</b>		Aquél documento que se encuentra identificado pero no requiere un control estricto de las copias emitidas.
<b>Documento Obsoleto.</b>		Aquél documento que ya no está vigente debido a que fue actualizado, cambiado o eliminado.

<b>Documento Regulatorio.</b>		Documento sujeto a los preceptos de la ley en cuanto a su veracidad o contenido.
<b>Documento Vigente</b>		Documentos recién entregados o de consulta frecuente.
<b>Efectividad</b>		
<b>Especificación</b>	la Norma ISO 9000:2005 3.7.3	Documento que establece requisitos.
<b>Información documentada</b>		Información contenida en cualquier tipo de soporte que contiene datos que guardan una relación lógica y coherente entre sí.
<b>Formato</b>		Documento de texto homogéneo que se puede encontrar en forma digital o impresa que se diligencia para dar lugar a un Registro.
<b>Manual de Calidad</b>	Norma ISO 9000:2005 3.7.4	Documento que especifica el SGC de una organización.
<b>Medida</b>		
<b>Mejora Continua</b>		
<b>Monitoreo</b>		
<b>No conformidad</b>		
<b>objetivo</b>		
<b>Organización</b>		
<b>Partes interesadas</b>		

<b>Plan de Calidad</b>	Norma ISO 9000:2005 3.7.5	Documento que especifica procedimientos y recursos asociados que deben aplicarse, quién debe aplicarlos y cuándo deben aplicarse a un proyecto, proceso, producto o contrato.
<b>Política</b>		
<b>Proceso</b>		
<b>Procedimiento</b>	Norma ISO 9000:2005 3.4.5	Forma especificada para llevar a cabo una actividad o un proceso.
<b>Registro</b>	Norma ISO 9000:2005 3.7.6	Documento que presenta evidencia de las acciones realizadas para demostrar el cumplimiento de las actividades o instrucciones.
<b>Requisito</b>		
<b>Riesgo</b>		
<b>Sistema de Gestión de la Calidad</b>		
<b>Subcontratar</b>		
<b>Uso no intencionado</b>		Para evitar el uso de documentos obsoletos es recomendable elaborar un listado en el que se reflejen y actualicen los documentos vigentes, sus versiones actuales y las personas que tienen copias controladas.

Nombre y Clave de la Versión Anterior	Descripción del Cambio	Nombre y Clave de la Nueva Versión	Vigencia
N/A	N/A	N/A	N/A

Clave	Nombre
Anexo 1	Lista Maestra de la Información documentada del SGC del Laboratorio
Anexo 2	Glosario
Anexo 3	Tabla de los Indicadores de Calidad de los Procesos
Anexo 4	PNOs de los Procesos de Soporte para el Laboratorio