



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**PROYECTO DE BUENAS PRACTICAS DE  
MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA  
FARMACEUTICA MEXICANA**

**TRABAJO MONOGRAFICO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**MA. DE LOURDES CASTREJON VACIO**

**Mexico, D. F.**

**1982**



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.

## INDICE GENERAL

### INTRODUCCION

#### 1 CONSIDERACIONES GENERALES

- 1.1 Objetivos
- 1.2 Definiciones

#### 2 ORGANIZACION Y PERSONAL

- 2.1 Requerimientos generales
- 2.2 Distribución de Responsabilidades
- 2.3 Entrenamiento
- 2.4 Personal de áreas de fabricación
- 2.5 Salud del personal

#### 3 INSTALACIONES

- 3.1 Características
- 3.2 Almacenes
- 3.3 Areas de fabricación
- 3.4 Areas de acondicionamiento
- 3.5 Areas de control
- 3.6 Areas de servicios
- 3.7 Tuberías y cañerías
- 3.8 Aguas negras y basuras
- 3.9 Higienización
- 3.10 Mantenimiento

#### 4 EQUIPO

- 4.1 Diseño, tamaño y localización
- 4.2 Construcción
- 4.3 Limpieza y mantenimiento
- 4.4 Manejo
- 4.5 Equipo mecánico, automático y electrónico

4.6 Filtros

4.7 Bombas

**5 CONTROL DE COMPONENTES**

5.1 Definición

5.2 Requerimientos generales

5.3 Recepción y almacenaje

5.4 Análisis de componentes

5.5 Aprobación y liberación de materiales

5.6 Reanálisis de materiales aprobados

5.7 Materiales rechazados

5.8 Consideraciones especiales para envases y tapas.

**6 CONTROLES DE FABRICACION**

6.1 Definición

6.2 Requerimientos generales

6.3 Cálculo de ingredientes

6.4 Pesado y surtido de materiales

6.5 Identificación del equipo y áreas de fabricación

6.6 Controles de contaminación

6.7 Inspección durante el proceso

6.8 Muestreo y análisis de materiales en proceso

6.9 Inspección y rendimiento del producto a granel

6.10 Muestreo y análisis del producto a granel

6.11 Reprocesos y análisis correspondientes

**7 CONTROLES DE ACONDICIONAMIENTO**

7.1 Definición

7.2 Requerimientos generales

- 7.3 Emisión de la orden de acondicionamiento
- 7.4 Surtido de envases primarios, secundarios y etiquetas
- 7.5 Inspección del equipo y area de acondicionamiento
- 7.6 Inspección durante el proceso
- 7.7 Cálculo del rendimiento
- 7.8 Destrucción de materiales impresos remanentes
- 7.9 Análisis del producto terminado
- 7.10 Almacenamiento o cuarentena del producto terminado
- 7.11 Liberación del producto terminado

## **8 SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD**

- 8.1 Definición
- 8.2 Requerimientos generales
- 8.3 Funciones del departamento de control de calidad
- 8.4 Areas del departamento de control de calidad
- 8.5 Autoinspecciones
- 8.6 Inspecciones a establecimientos proveedores y maquiladores

## **9 DOCUMENTACION**

- 9.1 Requerimientos generales
- 9.2 Registro de control de materias primas y materiales de empaque
- 9.3 Compendio general de especificaciones de materias primas
- 9.4 Compendio general de especificaciones para envases primarios secundarios y etiquetas

- 9.5 Expediente legal del producto
- 9.6 Procedimientos de la operación, limpieza y mantenimiento del equipo
- 9.7 Procedimientos para limpieza y mantenimiento de las áreas de trabajo
- 9.8 Expediente maestro
- 9.9 Orden de fabricación
- 9.10 Registros de laboratorio
- 9.11 Registros de Distribución
- 9.12 Procedimientos para manejo de productos devueltos
- 9.13 Registro de reclamaciones
- 9.14 Compendio general del personal
- 9.15 Organigrama de la empresa

**10 ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCION, QUEJAS, PRODUCTOS DEVUELTOS Y PRODUCTOS RECUPERABLES**

- 10.1 Recomendaciones en el almacenamiento de medicamentos
- 10.2 Recomendaciones para la distribución de los medicamentos
- 10.3 Quejas sobre productos
- 10.4 Recomendaciones en el manejo de productos devueltos, recuperables o reprocesados.

**11 ESTABILIDAD**

- 11.1 Definición
- 11.2 Objetivo de los estudios de estabilidad
- 11.3 Requerimientos generales
- 11.4 Factores que alteran la estabilidad de los productos

- 11.5 Criterios para aceptación de los niveles de estabilidad
- 11.6 Tipos de estudios de estabilidad
- 11.7 Programa de estabilidad

**COMENTARIOS.**

**BIBLIOGRAFIA.**

## INTRODUCCION

Hace más de 100 años se establecieron en la primera Farmacopea, las primeras normas para la identidad, pureza y valoración de las sustancias que intervenían en las preparaciones farmacéuticas. En nuestro país en las tres últimas décadas, se ha hecho patente el desarrollo logrado por la actual Industria Farmacéutica, ya que en los años de los 40's, solo una mínima cantidad de los medicamentos que se consumían eran elaborados en nuestro país. En la actualidad se considera -- que casi el 100% de los medicamentos que se consumen son elaborados en su totalidad en México.

La Industria Farmacéutica es controlada por la Secretaría de Salubridad y Asistencia a través del Código Sanitario y Reglamentos vigentes que datan del año de 1960. Actualmente la Secretaría de Salubridad y Asistencia mancomunada -- con la Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial han publicado un Reglamento en el Diario Oficial de fecha 5 de enero de 1982 donde se marcan los requisitos mínimos que debe -- cumplir la Industria Farmacéutica para la elaboración de medicamentos. Así, en este trabajo, uno de sus objetivos principales es sugerir los lineamientos aquí descritos, como complemento del actual Reglamento.

Otro de los objetivos que considero importantes es -- presentar la secuencia que debe tener un manual de procedimientos de fabricación que sirva de base en la elaboración -- de medicamentos y que tenga como meta obtener productos de --



Óptima calidad, ya que estos son empleados para la prevención, mitigación, alivio o diagnóstico de una enfermedad o de un estado físico anormal, para la modificación de una función orgánica en el hombre o en los animales, siendo el fabricante el único responsable de evitar los errores y contratiempos mediante la debida supervisión de los procesos de fabricación. Para tal efecto se describen como puntos importantes los siguientes:

1. La necesidad de contar en el establecimiento con el personal que tenga los conocimientos y experiencia necesarios, así como que reciba el entrenamiento suficiente.
2. La características de los edificios, locales y áreas donde se llevarán a cabo todas las operaciones relacionadas con la fabricación de medicamentos, así como de las áreas de servicios.
3. La necesidad de contar con el equipo de fabricación y control más conveniente de acuerdo a las necesidades del establecimiento.
4. La importancia de tener un estricto control sobre los materiales que serán utilizados en la fabricación y control de los productos.
5. La forma de efectuar controles, antes y durante las operaciones de fabricación y de acondicionamiento.
6. Las funciones de las diferentes partes de que consta el Sistema de Garantía de Calidad.
7. La documentación mínima que permita el reducir los riesgos que pudieran introducirse con la simple comunicación verbal, y el descubrimiento de productos defectuosos.

tuosos, que especifique las operaciones de recepción, fabricación, control y distribución y que certifique que todo esto fué realizado.

8. Recomendaciones en el almacenamiento y distribución de los medicamentos, quejas sobre los productos y manejo de productos devueltos o reprocesados.
9. Los estudios de estabilidad señalando los objetivos, los requerimientos, y los tipos de estudios y la forma de tener disponible un programa de estabilidad.

## 1 CONSIDERACIONES GENERALES

### 1.1 Objetivos

El presente trabajo tiene como objetivos los siguientes:

- 1.1.1 Establecer un Sistema Integral de Garantía de Calidad, a fin de obtener medicamentos que resulten adecuados para su distribución, dosificación y conservación.
- 1.1.2 Dar a la Industria Farmacéutica una orientación en los lineamientos contenidos en las buenas prácticas de manufactura, para lo cual fué empleada la información existente en otros países así como las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.
- 1.1.3 Concientizar a los fabricantes de medicamentos de la necesidad de la implantación y cumplimiento de un sistema integral de garantía de calidad, a fin de asegurar al consumidor que los medicamentos que recibe son de óptima calidad y que cumplen con las características que pretenden poseer.
- 1.1.4 Sugerir los puntos contenidos en este proyecto para que sirvan como complemento del Reglamento para el control de los establecimientos fabricantes de medicamentos, -- considerando las buenas prácticas de manufactura que resulten acordes con la situación actual de la Industria Farmacéutica de nuestro país.
- 1.1.5 Sugerir los lineamientos aquí descritos a las autoridades correspondientes, cuando decidan crear las regulaciones que sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos deben existir en nuestro país.

## 1.2 Definiciones

A fin de evitar confusiones se incluye el siguiente glosario de términos utilizados en este proyecto.

**1.2.1 MEDICAMENTO.-** Toda sustancia o mezcla de sustancias fabricadas, vendida, puesta a la venta o recomendada para:

a).- El tratamiento, el alivio, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, de un estado físico - anormal o de los síntomas de uno u otro en el hombre o los animales.

b).- El restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre o en los animales.

**1.2.2 LOTE.-** Una porción específica de cualquier producto, materias primas o material de empaque que tiene carácter y calidad uniforme dentro de los límites especificados, o en el caso de un producto elaborado a través de un proceso continuo; es la cantidad específica producida en una unidad de tiempo o cantidad, de manera que se asegure que tiene calidad uniforme dentro de los límites especificados.

**1.2.3 NUMERO DE LOTE.-** Cualquier combinación distintiva de letras, números o símbolos o combinación de ellos, de la que pueda reconstruirse la historia completa de la manufactura, proceso, empaque, manejo y distribución de una carga o lote de un producto u otro material.

**1.2.4 PRODUCTO.-** Una forma dosificada terminada que contenga-

una o más sustancias activas.

- 1.2.5 FARMACO O INGREDIENTE ACTIVO.**- Cualquier componente que presente actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o que afecte la estructura de cualquier función del cuerpo humano o de otros animales, también incluye a aquellos componentes que pueden sufrir cambio químico en la manufactura de un producto y que estén presentes en el producto en una forma modificada a fin de que proporcione la actividad o efecto específico.
- 1.2.6 MATERIA PRIMA.**- Cualquier sustancia activa o inactiva que interviene en la fabricación de un medicamento, tanto si permanecen inalteradas como si experimentan modificaciones.
- 1.2.7 MATERIAL EN PROCESO O GRANEL.**- Cualquier sustancia o mezcla de sustancias producida para, y usada en, la preparación de un producto.
- 1.2.8 FABRICACION.**- Es el conjunto de operaciones que intervienen en la elaboración de los productos y que incluye: formulación, mezcla, envase, empaque, etiquetado, análisis y control de calidad.
- 1.2.9 CONTROL DE CALIDAD.**- Cualquier persona o elemento organizacional designados por el establecimiento para ser el responsable de los trabajos relacionados con el control de calidad de los productos.
- 1.2.10 CONCENTRACION:**
- 1.- Es la cantidad del fármaco presente en el medicamento, expresada como: peso/peso, peso/ volumen, unidad

de dosis/base de volumen, etc.

2.- La potencia es la actividad terapéutica del producto expresada en términos de unidades referidas a un estándar.

- 1.2.11 PUREZA.- Es el grado en el cual las materias primas o producto terminado se encuentran libres de entidades físicas, químicas y biológicas indeseables, que los adulteren.
- 1.2.12 CUARENTENA.- Es la retención temporal de los materiales o productos, con prohibición para ser empleados, hasta contar con la autorización correspondiente.
- 1.2.13 RENDIMIENTO TEORICO.- Es la cantidad de producto que sería obtenida a través de un proceso, basada en la cantidad de componentes a ser usada, en la ausencia de cualquier pérdida o error de la producción.
- 1.2.14 RENDIMIENTO REAL.- Es la cantidad producida en cualquier fase del proceso de un producto en particular.
- 1.2.15 ENVASE PRIMARIO.- Aquellos componentes del material de empaque que se encuentran en contacto directo con el producto.
- 1.2.16 ENVASE SECUNDARIO.- Aquellos componentes impresos y aquellos que forman parte del empaque en el cual se comercializará el producto.  
Los envases primarios y secundarios corresponden al material de empaque.
- 1.2.17 ESPECIFICACIONES.- La descripción de cada material o sustancia (ejemplo: materia prima, producto en proceso, producto terminado, material de empaque) que incluya

la definición de todas sus propiedades y características, así como la descripción de todas las pruebas y -- análisis utilizados para determinar dichas propiedades. Estas especificaciones deben ser de origen farmacéutico o equivalente.

**1.2.18 PRODUCTO TERMINADO.-** El medicamento en la forma dosificada, que se encuentra lista para ser administrada.

## 2. ORGANIZACION Y PERSONAL.

- 2.1 Puesto que el personal que labora en cualquier Compañía corresponde a la parte medular de ésta y que de él dependerá el desarrollo de las actividades de dicha Compañía, se considera lo siguiente:
- 2.1.1 Debe existir personal suficiente a todos los niveles, con la habilidad, entrenamiento, experiencia técnica y práctica a fin de desempeñar correctamente las tareas asignadas.
- 2.1.2 La Selección del personal se hará tomando en cuenta las necesidades de la Empresa, teniendo la descripción exacta del puesto vacante, se hará el reclutamiento del personal de acuerdo a sus características.
- 2.1.3 Se señalará al personal lo que se espera de él para que tenga el interés de establecer y mantener normas elevadas de calidad.
- 2.1.4 Se ofrecerá al personal un ambiente adecuado de trabajo.
- 2.1.5 Se entenderá por personal clave tanto al Jefe del Departamento de Control de Calidad como al Jefe de Producción, quienes serán orgánicamente independientes entre sí; este personal clave será el soporte del personal que de ellos dependa.
- 2.1.6 En caso de ausencias del personal clave deberá existir personal que lo sustituya.



2.1.7 Para cada puesto debe especificarse la Escolaridad, Experiencia y Conocimientos necesarios de la persona a ocuparlo.

## 2.2 DISTRIBUCION DE RESPONSABILIDADES.

2.2.1. Las responsabilidades y obligaciones de cada una de las personas que ocupen un puesto en el Establecimiento, deberán estar claramente especificadas y registradas como descripciones de trabajo.

2.2.2. El Responsable de Control de Calidad debe tener autoridad para establecer, verificar e implementar todos los procedimientos de Control de Calidad, debe tener autoridad independiente de producción para aprobar o rechazar los materiales y productos que no cumplan con las especificaciones señaladas o no hayan sido manejados de acuerdo con los métodos aprobados y bajo las condiciones previamente escritas.

2.2.3. El Responsable de Producción además de sus responsabilidades en las áreas de Producción, Equipo, Operaciones, Controles y manejo de personal de producción tendrá la responsabilidad relativa a la calidad de los productos lo cual debe llevar a cabo en forma conjunta con el Responsable de Control de Calidad.

2.2.4. Las actividades conjuntas pueden incluir el monitoreo y Control Ambiental durante la fabricación, higiene de la planta, Estudios de la capacidad de producción, entrenamiento del personal, aprobación de los proveedores y maquiladores, protección de los productos contra deterioro, registros de retención: por lo que es importante que ambos se mantengan en comunicación.

2.2.5 El personal clave deberá delegar por escrito las responsabilidades en el personal a su cargo.

### 2.3 ENTRENAMIENTO

2.3.1 La Empresa debe contar con la descripción escrita de las funciones que desempeña cada persona.

2.3.2. Todo el personal de producción y control de calidad debe estar entrenado en los principios de las buenas prácticas de manufactura y recibir el entrenamiento en las tareas que le han sido asignadas.

2.3.3. Deben existir programas escritos y aprobados de entrenamiento para todas las personas de acuerdo a la actividad que realicen, donde se describa como mínimo:

- 1.- Objetivo a lograr.
- 2.- Áreas que abarca el entrenamiento.
- 3.- Tiempo de duración.
- 4.- Persona (s) que impartirán dicho entrenamiento.

2.3.4 Debe tenerse especial cuidado en el entrenamiento de operadores que trabajen en áreas estériles o áreas limpias o que trabajen con materiales activos a bajas dosis.

2.3.5. Debe existir un programa de evaluación de las funciones de cada persona, lo que se realizará periódicamente.

2.3.6 Existirá un programa de cursos adecuados a las necesidades del personal de la Compañía.

2.3.7 El personal que imparte el entrenamiento debe ser calificado.

#### 2.4 PERSONAL DE AREAS DE FABRICACION.

2.4.1 Para la fabricación deberá contarse con especialistas-encargados de la supervisión e inspección de los procesos, que tengan los conocimientos científicos y la experiencia práctica suficiente que permita la buena elaboración de los Medicamentos y resolución de problemas que se presenten en el curso de la fabricación.

2.4.2 Además de los especialistas, se debe disponer de un número adecuado de personal obrero capacitado para efectuar las operaciones de fabricación.

2.4.3 El personal que se encuentre en áreas de fabricación - debe cumplir con lo siguiente.

1.- Usar ropa limpia y adecuada para las funciones que desempeñe:

Equipo de protección como turbantes o gorras para el pelo, cara, manos, brazos; cuando sea necesario de acuerdo al producto que se fabrique a fin de -- evitar riesgos que pueden suponerse para la salud-- como consecuencia de la manipulación de Materiales peligrosos.

2.- Practicar altas normas de limpieza y salud.

3.- Evitar aquellas áreas que sólo estén restringidas al personal autorizado.

4.- Los requerimientos relacionados con la indumentaria e higiene del personal (incluyendo a los visitantes, inspectores y personal de Mantenimiento, - etc.), serán de acuerdo a cada área de producción.

2.4.4. Se evitará que el personal coma, beba, fume o mastique chicle en las áreas de fabricación y en otras áreas donde esto puede ser adverso a la calidad de los productos.

## 2.5 SALUD DEL PERSONAL.

2.5.1. Se evitará el ingreso a las áreas de fabricación a personas afectadas de enfermedades infecciosas o -- portadoras de gérmenes o que padezcan lesiones abiertas en la superficie expuesta del cuerpo.

2.5.2. Se deberá contar con un programa de salud por escrito a fin de asegurar que los medicamentos elaborados no han sido manejados por alguna persona que se encuentre afectada por alguna enfermedad transmisible, por vectores, inertes o personas que presenten lesiones abiertas en las superficies de su cuerpo.

2.5.3. El programa de salud deberá contemplar lo siguiente:

- 1.- El examen médico para los candidatos a empleados.
- 2.- Que el personal médico sea quien determine si -- los empleados que han sufrido de alguna enfermedad transmisible, se encuentran sin problemas para retornar a su sitio de trabajo.
- 3.- Tomar las acciones correctivas en caso de que se haga un diagnóstico positivo o en caso de que se sospeche de que existe una enfermedad transmisible.
- 4.- Tener una supervisión médica de rutina para el personal.

### 3. INSTALACIONES

#### 3.1 Características

Todo establecimiento cuyas actividades sean la elaboración, procesamiento, empaque y manejo de medicamentos, debe tener las siguientes características.

##### 3.1.1 Ubicación.

La ubicación del establecimiento debe ser conveniente, tomando en cuenta que el medio que lo rodea sea adecuado y cumpla los siguientes requisitos:

1. Que no se encuentre cercano a establecimientos que por las actividades que realicen sean una fuente de contaminación.
2. Que esté exento de plagas, insectos o roedores.
3. Que en la zona donde se encuentre ubicado se cuente con servicio de agua, electricidad, retiro de basura frecuente, etc.

##### 3.1.2 Tamaño

De acuerdo a la capacidad de producción que se tenga y a la diversidad de productos que se fabriquen, el establecimiento deberá contar con los espacios necesarios para efectuar todas las operaciones para:

1. Evitar el riesgo de que las materias primas, componentes, materiales en proceso, materiales

de empaque y etiquetas se confundan, se mezclen o se contaminen entre sí.

2. Facilitar la colocación del equipo usado en la fabricación.
3. Facilitar las operaciones y tener un flujo -- eficiente de materiales, comunicación, trabajo y supervisión.
4. Reducir al mínimo el riesgo de omitir cualquier fase de la fabricación o inspección durante el proceso.

### 3.1.3. Diseño y Construcción.

Los locales deben estar diseñados y construídos de acuerdo al tipo de operaciones a que se destinan, de tal forma que se evite la entrada de roedores, basura, insectos y que cumplan con los siguientes requisitos:

- 3.1.3.1. Los pisos deben ser lisos, de material impermeable o impermeabilizados, sin -- grietas, que no desprenda polvo, a fin de facilitar la limpieza.
- 3.1.3.2. Los muros deben ser de superficie lisa, sin grietas y revestidos o pintados de piso a techo con material impermeable o impermeabilizado, que no desprenda polvo y de tal forma que se facilite su -- limpieza y mantenimiento.
- 3.1.3.3. Los techos serán de superficie lisa y -- unida sin grietas, que no desprenda polvo y se facilite su limpieza y mantenimiento.

3.1.3.4. Las uniones de pisos, muros y techos en áreas críticas como en área estéril y en áreas de fabricación deben ser redondeadas.

3.1.3.5. Se debe contar con áreas específicas para las diferentes etapas de la fabricación, tomando en cuenta la compatibilidad con otras operaciones que puedan -- llevarse a cabo en el mismo local o en otros adyacentes.

3.1.3.6. Debe existir separación física definida entre áreas de almacenamiento, fabricación, acondicionamiento y laboratorio de control analítico y estas áreas no deben ser vías de paso para el personal.

#### 3.1.4. Iluminación y Ventilación.

3.1.4.1. Los locales estarán efectivamente iluminados y ventilados. y deben contar, en caso de que las áreas así lo requieran, con control de aire, control de polvos, humedad y temperatura, a fin de que no afecten los productos que ahí se elaboran o manejen, ni alteren la precisión y funcionamiento de los aparatos del Laboratorio de Control.

3.1.4.2. Si se cuenta con ventiladores, estarán colocados de tal manera que se evite el riesgo de contaminación cruzada causada

por polvos, vapores o gases nocivos originados de otros productos.

3.1.4.3. Los ventiladores y tuberías de extracción no deben introducir contaminantes a las áreas.

3.1.4.4. Las instalaciones de conductos, líneas de luz, puentes de ventilación y otros servicios para las áreas de fabricación es conveniente que se encuentren fuera de éstas.

3.1.4.5. El manejo de sistema de aire para la fabricación, procesamiento y empaque de penicilinas deberá estar separado completamente de las usadas para otro tipo de productos.

### 3.1.5. Limpieza y Orden.

Los locales de las diferentes áreas, específicamente las de fabricación, deberán mantenerse ordenados y limpios de acuerdo con los programas de saneamiento, donde se describan los procedimientos y materiales de limpieza y se señalen los aspectos generales de mantenimiento.

Cuando sea necesario efectuar reparaciones, debe tenerse cuidado de que esto no afecta a los productos.

Todo establecimiento deberá contar con las áreas que a continuación se describen.



### 3.2 Almacenes

- 3.2.1. Tendrán tamaño adecuado y espacio suficiente para la colocación de los materiales a almacenar, con iluminación y ventilación adecuadas y harán mantener las condiciones de humedad y temperatura adecuadas a las características de los materiales o productos.
- 3.2.2. Deben estar equipados de manera que los materiales o productos no se encuentren directamente sobre el piso, debiendo existir tarimas o anaqueles.
- 3.2.3. Se contará con sistemas que aseguren la utilización de materias primas de forma que se evite al riesgo de rezagamiento o envejecimiento de los materiales.
- 3.2.4. Los movimientos de almacén serán supervisados en todo momento por personal de control de calidad.
- 3.2.5. Todos los materiales deben estar adecuadamente identificados.
- 3.2.6. Se contará con el material, equipo y aparatos para el manejo de los materiales.
- 3.2.7. Se contará con las siguientes áreas que deberán estar perfectamente identificadas.
  1. Area de Recepción de materiales, que requiere separación física.
  2. Area de Muestreo de materiales, que puede ser llevado a cabo en el Almacén de recepción.

3. Area de Cuarentena.- Debe ser aislada, cerrada y con acceso a la Sección de Materias primas - aprobadas. En esta área se alojarán todas las materias primas en espera de análisis y de la aprobación o rechazo de parte de Control de Calidad y que no podrán pasar al Almacén de materias primas ni ser utilizadas hasta que Control de Calidad coloque las etiquetas de identificación correspondientes y se ordene el paso de cuarentena a materia prima aprobada. En esta área no se encontrarán materias primas señaladas como aprobadas o rechazadas o no adecuadamente identificadas.
4. Area de materia prima aprobada.- Será un local aislado, cerrado y protegido pero con comunicación al Depto. de Producción; en él se alojarán las materias primas aprobadas y debidamente identificadas por Control de Calidad. Las materias primas que aquí se encuentren son las únicas que pueden ser utilizadas en la fabricación. En este Almacén sólo estarán las materias primas aprobadas y perfectamente identificadas; en caso de que existiera alguna sin identificación no deberá surtirse.
5. Area de Materias Primas sujetas a Control Especial.- Se contará con un local o anaquel cerrado adecuado para guardar en él las materias primas sujetas a control especial como estupefacientes, psicotrópicos y antibióticos que hayan sido aprobados por Control de Calidad. La responsabilidad de un manejo adecuado en la recepción, surtido, registro y control de estas materias primas será del Departamento de Control de Calidad.

6. **Area de Pesado.**- Se encontrará cerrada, protegida y aislada de cualquier otra, pero con acceso al local de materias primas aprobadas y contará con su correspondiente extractor de -- polvos. El sistema de entrada de aire al área -- estará diseñado de modo que no haya riesgo de -- contaminación cruzada.

En este local se pesarán las materias primas -- destinadas a la fabricación; Las pesadas se ha -- rán de una en una y sin utilizar esta área co -- mo bodega, por lo que no deben existir materias -- primas almacenadas.

7. **Almacén de Material Impreso, Material de Empa -- que, Envases y Tapas.**- se encontrará cerrado y -- aislado pero con acceso al área de fabricación. -- Las etiquetas se guardarán bajo llave y con ac -- ceso solo al personal autorizado.
8. **Area de Materiales Rechazados.**- Existirá una -- área separada físicamente donde se coloquen -- aquellas materias primas, envases, tapas, mate -- riales impresos y de empaque que no cumplan -- con las especificaciones establecidas; éstos -- se segregarán para su devolución al proveedor -- o para su destrucción. Se deben incluir produc -- tos en proceso y terminados que han sido recha -- zados.
9. **Area de Devoluciones.**- En ésta se colocarán -- los productos devueltos que se encuentren pen -- dientes de la decisión de reproceso o destruc -- ción.

10. **Area de Almacenamiento de Productos Inflamables.-** En caso de que se manejen productos o materiales inflamables se deberá contar con una área separada del resto del almacén y protegida, a fin de evitar incendios.
11. **Areas Especiales.-** cuando se manejen productos que por sus características requieran condiciones especiales de almacenamiento, deberá contarse con ellas.
12. **Almacén de Graneles.-** Los productos semielaborados que se encuentren pendientes del resultado del análisis elaborado por el Depto. de Control Analítico, deberán encontrarse en esta área hasta que se autorice su acondicionamiento.
13. **Area de Cuarentena de Productos Terminados.-** en esta área se localizarán los productos que se encuentren pendientes de los análisis y de que Control de Calidad autorice su venta.
14. **Almacén de Productos Terminados Aprobados.-** Aquí se encontrarán todos los productos que hayan sido aprobados por Control de Calidad para su distribución, estos productos se acomodarán según el tipo y presentación a fin de evitar posibles confusiones y permitir la distribución de los lotes más antiguos.

### 3.3. Areas de Fabricación.

#### 3.3.1. Requerimientos Generales:

1. El conjunto de las áreas de fabricación debe - tener espacio suficiente y funcional a fin de facilitar el flujo de materiales. Deben ser se guras y con acceso restringido al personal auto rizado.
2. Cuando sea necesario se adoptarán las medidas de seguridad en las áreas donde se fabriquen - productos que por su naturaleza así lo requie- ran.

De acuerdo a las formas farmacéuticas que se elaboren se contará con las siguientes áreas, las cuales se deberán - encontrar perfectamente identificadas.

#### 3.3.2. Cubículos para realizar cada una de las siguien-- tes operaciones:

1. Mezclado
2. Secado
3. Granulado
4. Tableteado
5. Encapsulado
6. Grageado.
7. Otros.

Cada uno de ellos estará físicamente separado y - con su correspondiente extractor de polvos, como se indica en 3. 2. 7. 6.

- 3.3.3. Area de Productos Oftálmicos y otras Preparaciones Semisólidas. Se encontrará físicamente separada y con su correspondiente extractor de polvos.- Como en 3. 2. 7. 6.
- 3.3.4. Area de Fabricación de Líquidos no Estériles.- Se encontrará físicamente separada de las otras áreas existentes.
- 3.3.5. Area para Fabricación de Productos Penicilínicos. Los productos en cuya fabricación intervengan materias primas de tipo penicilínico deben ser elaborados en locales especiales y exclusivos para este tipo de productos a fin de evitar que estos contaminen a otros productos.
- 3.3.6. Area Estéril.- Para la elaboración de productos estériles se contará con una área que:
- 3.3.6.1 Esté construida de tal forma que los muros, techos y pisos sean de superficie lisa y de bordes redondeados, cubiertos con pintura epóxica y esté diseñada de forma tal que se aisle del medio exterior; con tamaño suficiente para satisfacer las necesidades de producción y que permita:
1. La entrada y salida del personal sin que exista la posibilidad de una contaminación microbiana.
  2. La entrada y salida de los materiales necesarios para la elaboración dentro de esta área sin que exista la posibilidad de una contaminación microbiana.

3. Que los ductos y tuberías estén sellados herméticamente a los muros.

3.3.6.2. El área estéril contará con:

1. Filtros absolutos de flujo laminar para la inyección de aire estéril que incluyan prefiltros y filtros para materia particulada y que dé como resultado una presión más alta que los locales adyacentes.
2. Cubículos usados como vestidor con antecuarto y con acceso al cuarto de llenado y sellado, donde el personal se vista con ropa estéril. Estos vestidores estarán dispuestos de tal manera que aseguren la esterilidad del área de trabajo.
3. Todos los accesos al llenado estéril tendrán cubículos de entrada, las entradas a este cubículo estarán cerradas con puertas ajustadas.
4. Cuarto de limpieza de recipientes, materiales y equipo.
5. Cuarto de preparación de mezclas.
6. Cuarto de llenado y sellado.
7. Humedad y temperatura reguladas cuando sea necesario.

8. Recipientes y equipos estériles (la esterilidad se comprobará regularmente, - registrando los datos obtenidos).
  9. Todos los cuartos estériles deben estar cerrados parcialmente por vidrios para que los supervisores puedan observar en los casos que sea necesario las operaciones, sin entrar.
  10. Sistemas que permitan asegurar y mantener la esterilidad del área durante la jornada de trabajo.
  11. Sistemas de limpieza y desinfección del área y equipo para producir condiciones estériles.
  12. Sistemas para evaluar las condiciones ambientales.
- 3.3.6.3. Al área estéril debe realizársele los controles siguientes:
1. Cuentas microbianas por exposición de placas en los sitios críticos del área; los resultados de dichas cuentas se registrarán y compararán con las especificaciones establecidas.
  2. Evaluación de la esterilidad del equipo - usado con una frecuencia determinada.



3. Monitoreo continuo del sistema de aire - a fin de asegurar que ha obtenido la filtración deseada, verificando esterilidad, velocidad de flujo, turbulencia, materia particulada.

3.3.7. La fabricación de productos distintos a medicamentos se realizará en áreas separadas físicamente.

#### 3.4. Areas de Acondicionamiento

Deben ser funcionales en cuanto a tamaño, orden y limpieza.

3.4.1. Las operaciones de llenado y empaque serán llevadas a cabo en una línea que debe encontrarse separada por una distancia conveniente de tal manera que se evite la confusión de etiquetas, materiales de empaque e instructivos y se permita la movilización de los materiales sin entrar a las áreas restringidas de inspección y proceso.

3.4.2. Debe existir suficiente espacio que permita el almacenamiento de los materiales usados en el proceso.

3.4.3. Deben existir áreas de codificación de material y empaque.

#### 3.5. Areas de Control.

A fin de que se realicen los análisis necesarios para evaluar y garantizar la calidad de los productos y la estabilidad de los mismos, se requieren de las siguientes secciones:

**3.5.1. Sección de Análisis Físicos.**

**3.5.2. Sección de Análisis Químicos.**

Para las secciones anteriores debe existir una sección de aparatos que se mantenga separada de otras áreas.

**3.5.3. Sección de Análisis Microbiológicos.**

A fin de realizar todos los análisis que impliquen el manejo de microorganismos para lo cual se contará con una área exclusiva para ello.

**3.5.4. Bioterio (Sección de Análisis Biológicos).**

Se encontrará en locales separados de las operaciones de fabricación.

**3.5.4.1. El bioterio constará de las áreas siguientes:**

1. Vivienda.- con dos zonas: uno para animales nuevos en descanso y otra zona para los animales de prueba.
2. Área de pruebas donde se realicen las inoculaciones y lectura de resultados.
3. Mantenimiento.- Donde se realice la limpieza de jaulas, cepos y otro tipo de materiales, así como el almacenamiento del alimento.

El bioterio contará con todo el material y equipo que sea necesario para desarrollar las pruebas que se requieran.

**3.5.4.2. Características del bioterio:**

1. Las superficies deben ser lisas y de fácil limpieza;

2. Aislado del ruido.
3. Con temperatura, humedad e iluminación controladas; la temperatura entre 22 a 26°C., y con humedad entre 45 y 55% y la iluminación de 12 horas luz y 12 horas oscuridad.

3.5.4.3. Se recomienda llevar la historia de cada animal y en una libreta llevar las anotaciones obtenidas y las pruebas realizadas.

#### 3.5.5. Museo de muestras

Es el área destinada a la colocación de las muestras de retención de materias primas y productos terminados debiendo mantener estas muestras perfectamente ordenadas e identificadas por un lapso de tiempo de 5 años y en el caso de productos con fecha de caducidad, serán resguardados por 4 años más después de la fecha de caducidad.

### 3.6 Area de Servicios.

- 3.6.1. Se deberá contar con facilidades para la higiene del personal, retretes limpios, vestidores, servicio de agua fría y caliente, jabón, detergente, secadores y toallas desechables que se encuentren cerca de los lugares de trabajo, pero separadas de las áreas de fabricación, acondicionamiento o control.
- 3.6.2. Para la limpieza del equipo se contará con áreas aisladas de la producción a fin de prevenir que el agua o la humedad dañen los productos.

- 3.6.3. Se contará con una zona para el material seco y limpio, a fin de mantener dichas condiciones de limpieza.
- 3.6.4. Si el establecimiento cuenta con comedor, éste se encontrará separado de las áreas de fabricación.

### 3.7. Tuberías y Cañerías.

- 3.7.1. Se debe suministrar agua potable, con presión positiva continua en un sistema de tuberías libre de defectos a fin de que se evite la contaminación de los productos.
- 3.7.2. El agua potable debe cumplir con las normas prescritas por las autoridades sanitarias. El agua -- que no cumpla con dichas normas no se le permitirá la entrada al sistema de agua potable.
- 3.7.3. Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y si están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, deberá tener una salida de aire, una trampa o algún dispositivo mecánico que evite el sifoneo.
- 3.7.4. Cualquier canal abierto debe ser poco profundo para facilitar su limpieza.

### 3.8. Aguas Negras y Basura.

- 3.8.1. Las aguas negras, basuras y otros desperdicios provenientes de instalaciones y fuera de ellas deberán ser eliminadas en forma sanitaria.

3.8.2. Las basuras y desperdicios orgánicos deben eliminarse en forma sanitaria y con una frecuencia determinada.

3.8.3. Se debe contar con recipientes adecuados fuera -- del establecimiento y en sitios estratégicos a -- fin de colocar ahí los desperdicios que posteriormente serán eliminados.

### 3.9. Higienización.

3.9.1. Todo local usado en la manufactura, procesamiento, empaque o manejo de medicamentos se debe mantener dentro de las normas de saneamiento establecidas -- por las autoridades sanitarias, limpio, ordenado -- y libre de infestaciones de insectos, aves o roedores o cualquier otro animal.

3.9.2. Deben establecerse y seguirse procedimientos por -- escrito para el saneamiento de los lugares, donde -- se especifique, como mínimo lo siguiente:

1. Las zonas que deben limpiarse y con qué frecuencia.
2. Instrucciones para realizarla, equipo y materiales a utilizar.
3. Personal encargado de dichas operaciones.

3.9.3. Deben existir y seguirse procedimientos por escrito para el uso de veneno contra roedores, insecticidas, fungicidas, agentes de fumigación, limpieza e higienización a fin de evitar la contaminación -- del equipo, componentes, tapas, envases, etiquetas o los productos mismos.

### 3.10. Mantenimiento

Todo edificio utilizado en la manufactura, proceso, empaque o manejo de medicamentos deberá mantenerse en - - buen estado de reparación, cuidando que siempre se encuentre en condiciones satisfactorias.

#### 4. EQUIPO

##### 4.1 DISEÑOS, TAMAÑO Y LOCALIZACION.

4.1.1. Diseño.- El equipo utilizado para la fabricación, empaque y manejo deberá estar diseñado en forma adecuada que asegure el orden y eficiencia de las operaciones a las que estará destinado.

##### 4.1.2. Localización:

El equipo utilizado para la fabricación de medicamentos estará localizado de tal forma que:

4.1.2.1 Facilite las operaciones para las cuales será utilizado.

4.1.2.2 Facilite la limpieza adecuada cada vez que sea necesario, con la separación suficiente de pisos, muros y techos.

4.1.2.3 Se reduzca al mínimo la posibilidad de contaminación de los medicamentos y de los recipientes, durante la fabricación.

4.1.2.4 Se reduzca el riesgo de confusión u omisión de alguna fase del proceso.

4.1.2.5 El equipo utilizado en un proceso específico se encuentre físicamente separado de otro tipo de equipo.

4.1.2.6 Aquellas partes del equipo que pudieran facilitar la contaminación de los productos, deberán localizarse fuera del área donde se efectuará el proceso.

- 4.1.3. Tamaño.- El volumen de producción estará supeditado al tamaño del equipo con que se cuenta.

#### 4.2 CONSTRUCCION.

A fin de no alterar la seguridad, identidad, concentración, pureza y potencia del producto, fuera de los requerimientos oficiales u otros establecidos: se cumplirá lo siguiente .

- 4.2.1. El equipo debe estar construido de forma que las superficies que estén en contacto con los productos en proceso sean de material no reactivo, aditivo o absorbente, se aconseja el uso de acero inoxidable o de acero vidriado, debiendo tomar precauciones, ya que también el acero puede ser atacado y contaminar el producto.

- 4.2.2. Cualquier sustancia requerida para el funcionamiento del equipo tales como lubricantes, aditivos, refrigerantes, etc., no deberá estar en contacto con los componentes, envases, productos, tapas o materiales en proceso, también se tendrá cuidado en seleccionar aquellos que sean atóxicos.

- 4.2.3. El equipo usado para tuberías o mangueras deberá ser de acero inoxidable, tubo de hule quirúrgico o plástico certificado, ya que otro tipo de material podría resultar nocivo al producto.

#### 4.3 LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO.

- 4.3.1. El equipo y utensilios deben ser limpiados, higienizados, ajustados y con mantenimiento a interva--



los de tiempo apropiados para prevenir el mal funcionamiento a la contaminación y garantizar la uniformidad de la producción y asegurar la exclusión de contaminantes.

4.3.2. Daben establecerse y seguirse procedimientos -- por escrito para efectuar la limpieza y el mantenimiento del equipo (de fabricación, proceso, empaque, control, muestreo, etc.) que incluyan la siguiente información como mínimo .

- a) Nombre del equipo.
- b) Asignación de la responsabilidad.
- c) Programa de limpieza y mantenimiento, incluyendo, cuando sea apropiado programas de higienización.
- d) Descripción detallada de los métodos, equipo, materiales usados en las operaciones de limpieza, métodos de desarmado y rearmado, cuando esto sea necesario.
- e) Instrucciones precisas sobre el manejo del -- equipo limpio, antes de ser usado.
- f) Forma de remover o quitar la identificación + de la fabricación del lote anterior.
- h) Frecuencia de la limpieza, mantenimiento, verificación y calibración cuando proceda.

4.3.3. Se debe mantener un registro del mantenimiento, - limpieza, higienización, inspección y calibración en donde se consignent los siguientes datos:

- a) Equipo.
- b) Persona que realizó la operación.
- c) Fecha de la próxima calibración, inspección, etc.

d) Resultado.

e) Firma.

4.3.4. Junto al equipo se tendrá en forma permanente - una hoja en la que aparezcan las fechas en que se realizó la limpieza, mantenimiento, calibración, los resultados obtenidos y la firma - - - da quien la realizó, así como la aprobación -- del personal calificado de control de calidad - o el departamento de "calibración".

4.3.5. En el caso del equipo para esterilización se calibrará y comprobará a intervalos de tiempo per-tinentes, por cualquier método valiéndose de métodos aprobados para verificar la eficacia del-proceso, utilizando los indicadores correspon-dientes que se deberán anexar a la documenta-ción.

4.3.6. El material y equipo usado en el envasado esté-ril, se verificará a intervalos de tiempo ade-cuados, mediante técnicas microbiológicas, de-biendo existir un manual de procedimientos por-escrito y un protocolo en el que se registren -los resultados obtenidos.

#### 4.4. MANEJO

4.4.1. Para todo el equipo utilizado tanto en las ope-raciones de fabricación, pesada, empaque y con-trol de los productos se encontrará junto a es-te, una hoja en la que se especifiquen en --forma clara las instrucciones y precauciones pa-ra su manejo.

4.4.2. En caso del equipo especializado, su manejo se restringirá al personal previamente entrenado - para ello. Debiendo mantener una relación donde se indique al personal "capacitado" para operar dicho equipo.

4.5. EQUIPO AUTOMATICO, MECANICO Y ELECTRONICO.

4.5.1. El equipo automático, mecánico o electrónico -- usado en la fabricación, proceso, empaque y manejo de productos debe ser rutinariamente calibrado e inspeccionado de acuerdo a un programa por escrito, diseñado para asegurar un funcionamiento apropiado, esto será registrado y archivado.

4.5.2. Se efectuarán controles apropiados sobre computadoras y sistemas relacionados para asegurar - que los cambios en las órdenes de producción y control solo los realice el personal autorizado.

4.5.3. La información proporcionada y recibida de la - computadora y sistemas relacionados con las formulaciones u otro registro o datos, deberán verificarse por personal autorizado para hacerlo, con el objeto de determinar su exactitud.

4.5.4. Se deberá mantener un archivo de la información proporcionada a la computadora a sistemas relacionados, así como los datos de validación apropiados, copias fieles, cintas o microfilms, diseñados para asegurar que la información emitida -- es exacta y completa y que no hay alteraciones, borraduras inadvertidas o pérdidas.

#### 4.6. FILTROS

Los filtros usados en la manufactura de productos-inyectables cumplirán los siguientes requisitos:

- 4.6.1. Serán seleccionados de acuerdo al producto y el volumen a manejar, ya que algunos filtros puedan absorber o retener algunos elementos activos de la formulación.
- 4.6.2. No deberán desprender fibras hacia los productos, - en caso de que la fabricación requiera de ese filtro, se deberá usar un filtro adicional que no desprenda fibras.
- 4.6.3. No se usarán filtros de asbesto a menos que existan pruebas de que no liberarán fibras y que no comprometerán la seguridad y/o efectividad del producto-inyectable.
- 4.6.4. Se tendrá cuidado extremo en la limpieza, para evitar cualquier posibilidad de contaminación.
- 4.6.5. Deberá verificarse periódicamente su efectividad.

#### 4.7. BOMBAS

Para el manejo de líquidos se debe seleccionar el tipo de bombas más adecuadas, cuidando el material del que están construidas a fin de evitar posibles contaminaciones de los líquidos y además que pueda ser desarmada con facilidad para su limpieza.

## 5. CONTROL DE COMPONENTES

### 5.1 DEFINICION

Se entenderá por componentes todos aquellos materiales que participarán de la elaboración y obtención -- del producto en la forma en que será comercializada, -- de acuerdo al uso al que están destinados los materiales de clasificarán de la siguiente forma:

**GRUPO I.-** Fármacos y materias primas (activas y excipientes), que son las que intervienen directamente en la elaboración de la forma farmacéutica.

**GRUPO II.-** Envases primarios, secundarios (caja individual y colectiva), etiquetas, instructivos y cartón corrugado; que no intervienen directamente en la elaboración de la forma farmacéutica, que pueden o no estar en contacto con el producto e influyen notoriamente en la calidad final del mismo.

### 5.2 REQUERIMIENTOS GENERALES.

Para todos los componentes enunciados anteriormente, se cumplirá que:

5.2.1. Deben existir procedimientos por escrito donde se describan ampliamente los procesos de recepción, identificación, almacenaje, manejo, muestreo, análisis, criterios de aprobación y rechazo.

5.2.2. Deben ser almacenados y manejados en forma tal

que se prevenga y evite cualquier tipo de contaminación o confusión.

5.2.3. Los contenedores de componentes se encontrarán sobre tarimas o anaqueles colocados de tal manera que se permita la limpieza, inspección y el flujo de dichos componentes.

5.2.4. Los recipientes, envases o contenedores deben estar identificados con una clave distintiva para cada lote, en cada embarque recibido, esta clave será usada a lo largo del uso del material.

### 5.3 RECEPCION Y ALMACENAJE.

#### 5.3.1. RECEPCION

Para que un recipiente o contenedor pueda ser recibido en el establecimiento, estos se revisaran para verificar que:

5.3.1.1. Se encuentran debidamente identificados.

5.3.1.2. El material recibido concuerde con lo solicitado, en base a la orden de compra y que exista concordancia entre la cantidad recibida.

5.3.1.3. No presenten roturas o daños de cualquier tipo, que permitan la contaminación, pérdida o daño del material.

5.3.1.4. Se mantengan intactos los sellos en -

caso de materiales estériles.

Todo lo anterior se hará con el fin de garantizar que el material, no ha sufrido menoscabo alguna en su calidad.

Aquellos recipientes o contenedores que no cumplan -- con las condiciones anteriores se devolverán al proveedor.

Los recipientes o contenedores que cumplan con dichas condiciones son registrados.

#### 5.3.1. REGISTRO

Una vez que el recipiente o contenedor ha sido aceptado en el establecimiento, se procede a hacer lo siguiente:

5.3.2.1 Almacenarlos en una área específica llamada cuarentena o retención, en espera de que Control de Calidad autorice su utilización en base a los resultados de los análisis efectuados a dichos materiales.

5.3.2.2 Etiquetarlos en forma adecuada con -- etiquetas de color anaranjado donde se especifiquen los datos del material y su situación de que se encuentran pendientes de análisis y liberación.

5.3.2.2 Registrarlos en un libro de entradas -- donde se tengan las columnas para la-

siguiente información como mínimo:

- 1).- fecha de recepción
- 2).- nombre del material
- 3).- cantidad recibida
- 4).- número de recepción
- 5).- número de análisis
- 6).- dictámen de aprobación o rechazo
- 7).- datos del proveedor.

5.3.2.4 Al mismo tiempo se emitirá una etiqueta de muestreo que contenga la siguiente información como mínimo:

- 1).- Nombre y descripción del material.
- 2).- Clave o código.
- 3).- Número de lote asignado (dado por el proveedor o en el establecimiento)
- 4).- Cantidad recibida.
- 5).- Número de recipientes o contenedores.
- 6).- Número de pedido o compra.
- 7).- Datos del proveedor.
- 8).- Lugar para la firma del Supervisor del Almacén.
- 9).- Lugar para la firma del Supervisor de Control de Calidad.

Se requiere que esta Tarjeta se emita por cuadruplicado y cada una de las copias sea enviada a los siguientes Departamentos.



- 1).- Control de Calidad.
- 2).- Planeación.
- 3).- Almacén.
- 4).- Compras.

5.3.2.5. En cada uno de los recipientes o contenedores individuales se colocará el número de lote que fué asignado.

5.3.2.6. Al recibirse en el Departamento de Control la Tarjeta de muestreo, se procederá a efectuar el muestreo correspondiente por el personal de dicho Departamento.

### 5.3.3. MUESTREO

El muestreo debe ser representativo, con criterio estadístico, nivel de confianza y grados de precisión deseada y en cantidad suficiente para efectuar el análisis y obtener las muestras de retención necesarias.

El personal del Departamento de Control de Calidad procederá a efectuar el muestreo cumpliendo las siguientes condiciones.

5.3.3.1. Se tomarán al azar las muestras en un número determinado de recipientes de acuerdo al tamaño y número total teniendo la posibilidad de usar las siguientes técnicas.

- i).- Por atributos de acuerdo a las tablas para inspección por atributos de Military Standard-105 D.

2).- Inspección Reducida, basándose en las Tablas de Military Standard - 105 D de acuerdo a los siguientes datos:

Tamaño del Lote (No. de Recipientes)	Código No. de Muestras
281-1200	8
501-1200	13
1201-3200	50
3201-10000	80
10001-35000	125

3).- Empleando la Fórmula:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \sqrt{n} + 1$$

donde  $n$  es el número de recipientes.

5.3.3.2. Se contará con el equipo, recipientes y medios necesarios para efectuar muestreo, verificando que hayan sido limpiados por medios adecuados y perfectamente establecidos por escrito.

5.3.3.3. En caso de que sea necesario se utilizará equipo estéril y técnicas asépticas adecuadas y perfectamente establecidas.

5.3.3.4. Los recipientes de los cuales se toma la muestra se deberán abrir, muestrear y sellar de tal manera que se evite --

cualquier tipo de contaminación.

5.3.3.5. Se contará con la indumentaria adecuada para el personal que efectúe el - - muestreo de materiales que presenten - un riesgo en su manejo.

5.3.3.6. Cuando sea necesario efectuar el análisis de la parte media, inferior o superior, las muestras no deberán mezclarse.

5.3.3.7. Los recipientes donde se coloquen las muestras, se identificarán con una etiqueta donde aparezcan los siguientes - datos como mínimo.

- 1).- Nombre del Material.
- 2).- Número de Lote.
- 3).- Recipiente donde se obtuvo la - - muestra.
- 4).- Nombre de la persona que muestreó.
- 5).- Fecha de muestreo.

5.3.3.8. Se marcarán los recipientes de donde - se tomó la muestra para que se identifique como material en espera de análisis, manteniéndolo en condiciones de - almacenamiento adecuadas para el material de que se trate. Se sugiere que esta identificación se logre colocando - una etiqueta adherida a la etiqueta de cuarentena.

5.3.3.9. Debe existir la documentación necesaria para constatar que fué realizado el muestreo, cuándo y por quién fué realizado.

#### 5.3.4. MUESTRAS DE RETENCION

Deberá cumplirse lo siguiente:

5.3.4.1. Las Muestras de Retención se mantendrán hasta un año después de la fecha de caducidad o 5 años después de que fué fabricada dicha Materia Prima.

5.3.4.2. La cantidad de la Muestra de Retención será suficiente para efectuar 2 análisis más.

5.3.4.3. Se cuidará que las Muestras de Retención sean mantenidas en condiciones adecuadas de almacenamiento de acuerdo a las especificaciones establecidas para ese Material, según el caso de que se trate.

Una vez que se ha realizado el muestreo de los Materiales, se procederá a efectuar el análisis respectivo.

5.4 Se explicará la forma en que debe efectuarse el análisis dependiendo del tipo de Material.

#### 5.4.1. ANALISIS DE FARMACOS Y MATERIAS PRIMAS.

- 5.4.1.1. El análisis será efectuado antes de -- que sean utilizados los Materiales en las áreas de fabricación.
- 5.4.1.2. Serán analizados y controlados bajo -- condiciones adecuadas.
- 5.4.1.3. Los recipientes de cada lote se sujetarán a una o más pruebas de identidad; como mínimo se efectuará la prueba de identidad para cada componente del Material.
- 5.4.1.4. Se contará con una hoja de especificaciones aprobadas por el Departamento de Control de Calidad, en la que se indiquen los parámetros de referencia -- que se usarán para obtener siempre el Material que se requiera, dentro de -- los límites de aceptación propuestos en el diseño original y en la que se incluyan los siguientes datos como mínimo.
- 1.- Nombre Químico.
  - 2.- Código y Número de Control o Lote.
  - 3.- Descripción del Material.
  - 4.- Pruebas de Identificación.
  - 5.- Potencia y Pureza.
  - 6.- Condiciones de Almacenamiento.
  - 7.- Condiciones y precauciones durante el manejo.
  - 8.- Requerimientos de Empaque.
  - 9.- Identificación y Etiquetado de re-

cientes que los contienen.

10.- Referencias de Métodos Analíticos a utilizar.

11.- Frecuencia de reanálisis en el Material almacenado.

12.- Fecha de caducidad.

5.4.1.5. Se efectuarán los análisis necesarios para determinar potencia y pureza a fin de garantizar que las Materias Primas y Fármacos cumplen con las especificaciones marcadas. Esto se hará de acuerdo con normas oficiales.

5.4.1.6. Si el Material se requiere estéril, se analizará una muestra representativa -- por pruebas microbiológicas, de tal manera que se asegure que el Material no se encuentra contaminado.

5.4.1.7. Todas las Materias Primas a utilizar, -- aún cuando se reciban acompañadas de un protocolo de análisis, deberán ser analizadas cualitativa y cuantitativamente, a fin de garantizar la calidad final del producto.

5.4.1.8. Una vez que la Materia Prima muestreada se recibe en el Laboratorio de Control de Calidad, se registra en el Libro correspondiente, asignándole un número de Control, se abrirá una tarjeta en la -- cual se registran los siguientes datos -- como mínimo.

- 1).- Nombre de la Materia Prima.
- 2).- Número de Control asignado.
- 3).- Número de Lote (del proveedor y - del establecimiento)
- 4).- Cantidad recibida y fecha de arribo.
- 5).- Análisis realizados.
- 6).- Referencias de los métodos utilizados.
- 7).- Resultados de los análisis efectuados.
- 8).- Químico analista que los realizó.
- 9).- Recomendaciones de aprobación o - rechazo.
- 10).- Firma del supervisor y fecha.

Si el material cumple con las especificaciones establecidas podrá ser aprobado y liberado para su uso.

#### 5.4.2. Análisis de Envases Primarios, Envases Secundarios (cajas individuales y cajas colectivas) etiquetas e instructivos.

5.4.2.1. Se deberá contar con una hoja de especificaciones aprobadas por el Departamento de Control de Calidad, en la que aparezcan - los siguientes datos como mínimo.

- 1) Nombre y Código de referencia (único-- para este tipo de Material)
- 2) Detalles de las pruebas a realizar para determinar el cumplimiento de las - especificaciones.

- 3) Descripción de la Naturaleza, tipo y referencias del modelo.
- 4) Datos detallados de los proveedores aprobados.
- 5) Esquema e instrucciones para efectuar - el muestreo.
- 6) Análisis a realizar.
- 7) Condiciones y precauciones en su manejo y almacenamiento.
- 8) Frecuencia de reinspección del Material almacenado.
- 9) Diseño original, tamaño, márgenes de tolerancia de aceptación.

5.4.2.2. Se mantendrá una muestra patrón de ese Material, en el Departamento de Control de - Calidad.

5.4.2.3. Se efectuarán los análisis necesarios, a fin de asegurar que los Materiales cum- - plen con las especificaciones marcadas; - de acuerdo al Material del que se trate - se efectuarán las siguientes pruebas:

- 1) Pruebas Físicas.
- 2) Pruebas Químicas.
- 3) Pruebas Microbiológicas.
- 4) Pruebas Biológicas.



### 5) Otras.

- 5.1.2.4. Debe existir la documentación suficiente - para garantizar que el análisis del Material cumpla con las especificaciones establecidas para ser autorizado por el Departamento de Control de Calidad para su uso.

## 5.5 Aprobación y Liberación de Materiales

Todos los materiales que cumplan con las especificaciones podrán ser liberados para lo cual se cuidará que:

- 5.5.1. Los recipientes o contenedores se identifiquen en forma visible como Material aprobado (se sugiere -- utilizar etiquetas de color verde) debiendo remover la etiqueta de cuarentena.
- 5.5.2. El Departamento de Control de Calidad, autorizará por escrito la salida del Material del área de cuarentena para ser llevado al lugar destinado para su almacenamiento, notificando de esto el Almacén.
- 5.5.3. Los Materiales aprobados serán manejados y almacenados en condiciones tales que se evite el menoscabo de sus características.
- 5.5.4. Se almacenen en forma tal que sean utilizados primero los Materiales de mayor antigüedad, en base a los requisitos del Departamento de producción.

## 5.6 REANÁLISIS DE MATERIALES APROBADOS.

- 5.6.1. Los componentes deben ser reanalizados después de-

períodos largos de almacenamiento o después de estar expuestos a condiciones que pudieran afectar adversamente el material.

- 5.6.2. El reanálisis se deberá llevar a cabo sobre una -- nueva muestra obtenida de acuerdo a la parte 5.3.3.
- 5.6.3. El resultado del análisis será registrado en la Tarjeta emitida por el Departamento de Control de Calidad según 5.4.1.8.
- 5.6.4. Si el material cumple con las especificaciones señaladas podrá ser autorizado para su uso.

#### 5.7 MATERIALES RECHAZADOS.

- 5.7.1. Los Materiales que no cumplan con las especificaciones señaladas para cada uno de ellos, serán rechazados por el Departamento de Control de Calidad.
- 5.7.2. Los recipientes o contenedores se identificarán en forma visible como Material rechazado, se sugiere utilizar etiquetas de color rojo que se adherirán sobre la etiqueta de cuarentena.
- 5.7.3. El Departamento de Control de Calidad verificará -- que el Material se traslade a una área específica para este tipo de Materiales; designada para prevenir su uso en las operaciones de fabricación para las cuales son inadecuados.
- 5.7.4. Se notificará del rechazo al Departamento de Producción y al Almacén.

5.7.5. Se registrarán los resultados en la hoja correspondiente.

5.7.6. El Material será devuelto al proveedor o será destruido.

#### 5.8 CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA ENVASES Y TAPAS.

5.8.1. Para todo tipo de envases y tapas debe cumplirse que:

5.8.1.1. Los envases y tapas no deben ser de materiales reactivos, aditivos o absorbentes, de manera que alteren la seguridad, identidad, concentración, calidad o pureza del producto más allá de los requerimientos establecidos u oficiales.

5.8.2. Los sistemas de tapado de envases deberán proporcionar protección adecuada contra anticipados factores externos en el almacenaje y uso, que pudieran causar deterioro o contaminación del producto.

5.8.3. Los envases y tapas deberán estar limpios y cuando por la naturaleza del producto se requiera, serán esterilizados y procesados para remover las propiedades pirogénicas.

5.8.4. Lo anterior se hará de acuerdo a procedimientos -- escritos y aprobados.

5.8.5. En vista de que existe un interés considerable por usar en una mayor escala envases plásticos para diferentes formas farmacéuticas. Debe tenerse en cuenta que estos envases plásticos de acuerdo a

la calidad tienen aditivos como los siguientes: --

- 1) Estabilizadores
- 2) Antioxidantes
- 3) Pigmentos
- 4) Agentes Antiestáticos
- 5) Lubricantes
- 6) Otros

que al estar en contacto con el producto pueden originar degradaciones o migración de entidades químicas que puedan conferir propiedades tóxicas al producto.

La migración de entidades químicas dependerá de :

- 1) Naturaleza Química del producto
- 2) Forma Farmacéutica
- 3) Cantidad total del plastificante incorporado a la formulación.
- 4) Período de contacto entre el producto y el envase.
- 5) Condiciones de almacenamiento
- 6) Procesos de envejecimiento.

Esta migración de aditivos determina el potencial de toxicidad; por lo que deben tomarse las siguientes precauciones a fin de establecer la vida segura del producto en anaquel.

- 5.8.5.1. Probar que el envase usado es seguro y que no formará parte del medicamento, esto se logrará a través de pruebas de estabilidad.

5.8.9.2. Contar con un programa integral de evaluación de seguridad para cualquier sistema polimérico que se encuentra en contacto con el medicamento, mediante el uso de métodos que busquen una respuesta biológica ante los agentes liberados, dependiendo de la forma farmacéutica y del producto de que se trate.

## 6. CONTROLES DE FABRICACION

### 6.1. Definición:

Se entiende por fabricación a todas las operaciones - utilizadas para elaborar el medicamento hasta obtener el producto a granel; estas operaciones deben ser evaluadas a fin de determinar que sean posibles para la producción rutinaria y que den como resultado un producto homogéneo, que el proceso sea reproducible, con fiable y satisfactorio.

### 6.2. Requerimientos Generales:

Se deberá cumplir con lo siguiente:

6.2.1. Se contará con los procedimientos por escrito para la fabricación, manejo de componentes y control de producción, diseñados para asegurar que los productos tengan la identidad, pureza-concentración y calidad que pretenden poseer.- Estos procedimientos por escrito deben incluir todos los requerimientos y estar diseñados, revisados y aprobados por la Unidad de Control de Calidad.

6.2.2. Los procedimientos por escrito correspondientes a la producción deben seguirse y documentar en el momento en que se efectúan; toda desviación de los procedimientos debe registrarse y justificarse.

6.2.3. El Departamento de Planeación emitirá la orden de producción de acuerdo con el punto 9.8, enviando una copia al almacén de materias primas-

para su surtido.

### 6.3. Cálculo de Ingredientes.

De acuerdo a la cantidad indicada en la orden de producción y de la pureza, potencia y concentración de cada fármaco y materia prima, se efectuarán los ajustes necesarios para obtener las cantidades reales a surtir, las cuales serán consignadas en la orden de producción.

### 6.4. Pesado y Surtido de fármacos y materias primas.

6.4.1. Una vez consignada la cantidad real de cada material, también se asentarán en la orden de producción:

1. Número de lote para cada material.
2. Número de análisis.
3. Persona que surte el material.
4. Persona que verifica el surtido y pesado.
5. Fecha, firma y nombre de la persona que recibe para producción.

6.4.2. El material surtido será identificado con los datos del producto para el cual será utilizado.

6.4.3. El material surtido será llevado al área de fabricación y entregado al responsable de la misma, quién verificará que los materiales recibidos hayan sido aprobados para su uso por la Unidad de Control de Calidad. El material debe encontrarse adecuadamente identificado de acuerdo al punto 5.5.1.

6.4.4. Se llevará al área de pesadas, bajo la vigilancia del responsable de fabricación.

6.4.5. Se efectuará la pasada o medida de cada uno de los materiales de acuerdo a los procedimientos donde se describan estas operaciones.

6.4.6. La salida del material se registrará en la hoja correspondiente, donde se anotará la siguiente información como mínimo:

1. Nombre y número de lote.
2. Fecha.
3. Peso bruto.
4. Cantidad tomada.
5. Número de análisis.
6. Nombre y firma de la persona que lo verificó.
7. Fecha en que se regresó al almacén.

6.4.7. En la orden de producción también se asienta lo siguiente:

1. Cantidades pesadas o medidas de cada material.
2. Número de lote y número de análisis.
3. Fecha y firma de la persona que pesó o midió y de la persona que lo verificó.

6.5. Identificación del equipo y área de fabricación.

6.5.1. Antes de iniciar la fabricación, el encargado tendrá a la vista la orden de producción con las instrucciones de fabricación anexas.



6.5.2. Se avisará a la Unidad de Control de Calidad - para que un inspector verifique que todo el -- equipo y área a emplear en la fabricación ha-- yan sido limpiados siguiendo los procedimien-- tos establecidos.

6.5.3. Asimismo, se verificará que el equipo, aparatos, áreas y recipientes utilizados en la fabricación se encuentren identificados adecuadamente de acuerdo al producto a elaborar.

#### 6.6 Controles de Contaminación.

6.6.1. Deben establecerse y seguirse procedimientos - que tiendan a evitar el riesgo de una contaminación, tanto química como microbiológica, de -- los productos durante la fabricación, almacenamiento y manejo de los mismos. . . .

6.6.2. Los locales serán adecuados de forma que se evite el riesgo de una contaminación cruzada, para lo que será necesario que se realicen los siguientes controles:

1. Los procedimientos de fabricación serán - - efectuados en áreas separadas.
2. Evitar la fabricación simultánea de productos diferentes en las mismas áreas, sin que exista separación alguna.
3. Verificar el equipo y contar con una circulación adecuada de aire.

6.6.3. Para efectuar las operaciones donde se deban procesar medicamentos muy activos a bajas dosis, éstas se deben realizar en locales adecuados para evitar que éstos contaminen a otros; asimismo, se cuidará que las personas sujetas a riesgos --- en la manipulación de estos materiales muy activos o peligrosos cuenten con el equipo y la indumentaria adecuada.

6.6.4. En el caso de la fabricación de productos que por su naturaleza requieran estar libres de microorganismos (estériles), se tomarán todas las precauciones que tiendan a evitar la contaminación microbiológica del producto, por lo que será necesario lo siguiente:

1. Se debe contar con áreas que hayan sido diseñadas para mantener sus condiciones de esterilidad.
2. Existan normas de limpieza y desinfección del personal, vestuario y equipo que se encuentren en esas áreas.
3. Existan normas para los componentes que se emplearán en la fabricación.
4. Existan los procedimientos adecuados de control ambiental en las áreas estériles.

#### 6.7. Inspección durante el proceso.

El personal del Departamento de Control de Calidad verificará durante la fabricación, lo siguiente:

- 6.7.1. Que todos los recipientes, contenedores, lineas y equipos usados se encuentren identificados adecuadamente todo el tiempo, en esa identificación debe indicarse el nombre del producto, número de lote y si es necesario la fase del proceso que se está efectuando.
- 6.7.2. Que no existan materiales extraños en las áreas de fabricación y que sólo se encuen-tren en dichas áreas los materiales a usar-se en la fabricación del lote referido.
- 6.7.3. Que el personal de fabricación porte la in-dumentaria adecuada de acuerdo a las opera-ciones de fabricación que se están realizando.
- 6.7.4. Que se adicionen las cantidades correctas de los materiales indicados en la orden de producción, asimismo, que se verifique que todos los materiales sean adicionados.
- 6.7.5. Que durante todo el proceso sean mantenidas las condiciones especificadas en la orden -de producción.
- 6.7.6. En los pasos críticos, la actividad será determinada por una persona y verificada por otra, de lo cual se dejará constancia por escrito en la orden de producción. Se con-sideran pasos críticos:
  1. La identificación, pesada y medida de los materiales.

2. La adición de cualquier material durante las operaciones de fabricación.

3. La conclusión de cada operación de fabricación en cada uno de los departamentos involucrados:

- a. mezclado
- b. pulverizado
- c. tableado
- d. encapsulado
- e. encefalanado
- f. filtrado de líquidos
- g. llenado
- h. otros

6.7.7. El área o cubículo de fabricación deberá estar identificada con la información del producto y la fase de fabricación en que se encuentra y que incluya como mínimo:

1. Nombre y número del lote del producto.
2. El aseguramiento de que el área se encuentra limpia.
3. El aseguramiento de que todos los materiales son correctos.
4. Fecha y firma de quien autorizó dicha área para su uso.

Esta forma se anexará a la documentación del lote.

6.8. Muestreo y Análisis de materiales en proceso.

6.8.1. Los controles realizados a los productos -

durante el proceso de fabricación son de dos tipos:

1. Los que realiza el personal de producción durante las distintas operaciones y su finalidad es asegurar que la maquinaria se encuentra funcionando de acuerdo a los límites preestablecidos.
2. Los que realiza el personal de control analítico y su finalidad es asegurar que el producto cumple con las especificaciones señaladas.

6.8.2. Deben establecerse y seguirse procedimientos por escrito donde se describan las características -- del muestreo a realizar y que incluyan como mínimo:

1. Fase del proceso en que se efectuará el muestreo y la forma de realizarse.
2. Frecuencia y número de muestras a tomar durante el proceso, lo cual dependerá de la velocidad de producción.
3. Cantidad de la muestra.
4. Valor óptimo para el producto y que sirva como patrón.
5. Variabilidad aceptable en los límites de control.

Lo anterior permitirá que las muestras sean repre

representativas del lote.

6.8.3. Los materiales en proceso deberán analizarse para identidad, concentración, calidad y pureza, verificarse al iniciar o terminar alguna etapa significativa y aprobarse o rechazarse de acuerdo a los resultados analíticos obtenidos.

6.8.4. Los procedimientos de control a efectuar durante la fabricación deben incluir como mínimo:

1. Determinación de humedad en granulados (una vez por lote).
2. Tiempo de desintegración de tabletas y cápsulas.
3. Peso de tabletas o cápsulas (cada 15 min.)
4. Dureza y friabilidad.
5. Mezclado adecuado que asegure la uniformidad y homogeneidad.
6. Tiempo y grado de disolución.
7. Claridad y disolución completa.
8. pH de las soluciones.
9. Gravedad específica (densidad).
10. Volumen de llenado de líquido o ungüentos.
11. Defectos a la vista y otras características.
12. Otros.

6.8.5. Para registrar los resultados de los controles anteriores se contará con una tarjeta donde se consignen dichos resultados y las gráficas obtenidas y que será completada cuando se realice el análisis completo. En esta tarjeta deben aparecer como mínimo:

1. Nombre del producto.
2. Número del lote.
3. Límites en las especificaciones.
4. Fecha y firma del operador.

Esta tarjeta formará parte de la documentación del lote.

6.8.6. Durante la fabricación, los operadores pueden ajustar la maquinaria para mantener las características del producto dentro de los límites. Los ajustes sólo deberán hacerse cuando existan variaciones mayores del 5% del valor esperado.

6.8.7. Si el producto se encuentra fuera de especificación se efectuarán dos análisis y de acuerdo a los resultados se dará aviso al supervisor para una posible cuarentena del producto.

6.8.8. Los materiales en proceso que hayan sido rechazados, serán identificados y controlados bajo un sistema de cuarentena, diseñado para evitar que se usen en las operaciones de fabricación para las cuales no son adecuados.

#### 6.9. Inspección y Rendimiento del producto a granel.

Al concluir cada etapa de elaboración, proceso o manejo del producto, se deberán determinar los rendimientos finales en volumen o peso y los porcentajes del rendimiento teórico; todos los cálculos serán realizados por una persona e independientemente serán verificados por una segunda; en caso de que existan variaciones significativas, estas deben ser justificadas.

## 6.10 Muestreo y Análisis de producto a granel.

6.10.1. Una vez concluida la fabricación se dará aviso al departamento de control analítico, para que a través de su personal tome las muestras representativas del lote recién fabricado y recoja la documentación completa del lote.

6.10.2. El recipiente que contiene el producto a granel se identificará perfectamente con los siguientes datos como mínimo:

1. Nombre del producto.
2. Número de lote.
3. Número de orden.
4. Fecha.
5. Leyenda "Pendiente de Análisis"

6.10.3. El laboratorio de Control Analítico realizará los análisis necesarios para asegurar que el producto terminado a granel, cumple con las características de identidad, concentración, calidad y pureza, de acuerdo a las especificaciones del establecimiento y las oficiales señaladas en el expediente maestro.

6.10.4. De acuerdo a los resultados de análisis obtenidos por el laboratorio de Control Analítico se autorizará o no, al producto terminado en granel, para la siguiente fase o se rechazará para re-proceso o destrucción.

6.10.5. El recipiente que contiene el producto terminado a granel, se identificará como aprobado o re-



chazado por el personal del Departamento de Control. En caso de ser aprobado se continuará con el acondicionamiento, en caso de ser rechazado se reprocesará o destruirá.

6.10.6. El encargado de la fabricación cerrará la orden de producción consignando el rendimiento final en volumen o peso, fecha de terminación y el tiempo empleado en la elaboración. Esta orden, previa verificación de que se encuentra completa, será entregada al departamento de Producción a fin de señalar al departamento de Planeación los rendimientos, para efectuar el acondicionamiento.

#### 6.11. Reprocesos y análisis correspondientes.

6.11.1 Deben establecerse y seguirse procedimientos por escrito donde se describa el sistema para reproceso de aquellos lotes de producción que no se ajusten a las normas o especificaciones; deben señalar los pasos a seguir a fin de asegurar que los lotes reprocesados se ajustarán a todas las normas especificadas y características señaladas en el expediente maestro del producto.

6.11.2 Una vez realizado el reproceso, el Laboratorio de Control Analítico procederá a realizar el análisis correspondiente y en base a los resultados analíticos obtenidos, aprobar o rechazar el lote reprocesado. En caso de aprobación se procederá según 6.10.4., 6.10.5. y 6.10.6., en caso de ser rechazado se destruirá o reprocesará nuevamente.

## **7. CONTROLES DE ACONDICIONAMIENTO**

### **7.1. Definición:**

Como una parte complementaria a la fabricación del -- producto se encuentra el acondicionamiento que corresponde al llenado, etiquetado, empaçado y a la colocación en el empaque colectivo.

### **7.2. Requerimientos Generales:**

Se cumplirá con lo siguiente:

**7.2.1.** Debe establecerse y seguirse un procedimiento por escrito, donde se describa en forma detallada la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, inspección y análisis de los materiales secundarios a ser empleados durante el acondicionamiento y que permita como mínimo la prevención de mezclas y contaminación cruzada entre los diferentes materiales mediante la separación física o de espacio en las operaciones de acondicionamiento.

**7.2.2.** Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos correspondientes al acondicionamiento y ser documentados en el momento de cumplirse, toda desviación de los procedimientos debe ser documentada, justificada y autorizada por el personal responsable.

**7.2.3.** Todo material secundario debe ser aprobado para su uso a través de la verificación del cumplimiento de las especificaciones marcadas para

cada tipo de material.

- 7.2.4. Todos aquellos materiales rechazados deberán ser eliminados de tal forma que se evite su uso.
- 7.2.5. Para cada empaque de materiales secundarios debe existir un registro del resultado de la inspección o examen realizado y la información acerca de su aprobación o rechazo. Esto se incluirá en los registros de acondicionamiento.
- 7.2.6. Las etiquetas y otros materiales impresos secundarios usados para los diferentes productos, donde se indiquen concentraciones, dosificaciones o de cantidad de contenido, deberán ser almacenadas por separado con la identificación adecuada que evite riesgos, confusiones, etc.
- 7.2.7. Deben establecerse y seguirse procedimientos por escrito para efectuar las operaciones asociadas con las operaciones de acondicionamiento.
- 7.2.8. Los materiales secundarios deberán encontrarse almacenados en áreas de acceso restringido, permitiéndose el paso solo al personal autorizado.
- 7.2.9. Todas las operaciones de acondicionamiento se llevarán a cabo en áreas separadas físicamente de las utilizadas para otro tipo de operaciones a fin de evitar las mezclas y las contaminaciones cruzadas.

7.2.10. Las operaciones de acondicionamiento correspondientes a productos o recipientes semejantes en apariencia no se realizarán en forma simultánea en áreas a través de líneas marcadas, a menos que se encuentren físicamente separadas.

### 7.3. Emisión de la Orden de Acondicionamiento.

En base a la aceptación dada por el Departamento de Control de Calidad para el lote del producto a granel, el Departamento de Planeación emitirá la Orden de Acondicionamiento según el punto 9.8.4.11., en esta orden se incluye como mínimo:

1. Nombre del producto.
2. Número del lote.
3. Fecha de caducidad.
4. Indicaciones para la identificación en caso de que el lote sea fraccionado.
5. Tamaño del lote y presentación del producto.
6. Materiales que serán utilizados, especificando el código respectivo.
7. Cualquier otra anotación que sea útil para reproducir la historia del lote.
8. Instrucciones detalladas que deben efectuarse para el acondicionamiento del producto.

### 7.4. Surtido de envases primarios y secundarios.

7.4.1. Con el rendimiento real obtenido se solicita al almacén los materiales necesarios para efectuar el acondicionamiento, el encargado del almacén -- surtirá y anotará en la orden el número de lote --

de cada material surtido y la firma en el renglón correspondiente.

- 7.4.2. El material surtido, debidamente identificado será llevado al Departamento de Producción y entregado al encargado de acondicionamiento, quien recibe, verifica y firma en el renglón correspondiente.

#### 7.5. Inspección del Area y del Equipo.

Antes de iniciarse las operaciones de acondicionamiento, se notificará al inspector de calidad a fin de que verifique lo siguiente:

1. Que el área de acondicionamiento se encuentre identificada con los datos del producto que se requiere - - acondicionar.
2. Que el área y equipo de acondicionamiento se encuentren limpios e identificados.
3. Que las líneas de empaque y etiquetado se encuentren libres de remanentes de materiales procedentes de operaciones anteriores.
4. Que el equipo se encuentre funcionando correctamente.
5. Que el producto a granel haya sido aprobado por el Departamento de Control de Calidad.
6. Que las personas encargadas de las operaciones de - - acondicionamiento posean las instrucciones por escrito.

7. Que los envases primarios y secundarios y etiquetas, correspondan al producto por acondicionar y hayan si do aprobadas previamente para su uso.
8. Que el personal cuente con la indumentaria adecuada.
9. Que en los materiales secundarios aparezca el número de lote y fecha de caducidad indicada por el Departamento de Control.
10. Que se hayan registrado en la orden de acondicionamiento todos los datos relativos a los materiales a empacar.

Si todo lo anterior es correcto se firmará de conformidad, se fechará y se aprobará para que se realice el acondicionamiento.

7.6 Durante todo el proceso de acondicionamiento se verifica rá periódicamente los puntos enunciados en 7.5., apuntando el resultado de dicha inspección en la orden de acondicionamiento.

#### 7.7 Cálculos del Rendimiento.

Al finalizar la operación de acondicionado se calcularán los rendimientos obtenidos, este dato se colocará en la orden de acondicionamiento, las normas y una explicación de ellas, el tiempo empleado en la operación. El material secundario remanente en el que se encuentra impreso el número de lote y fecha de caducidad, debe separarse del material secundario que pueda ser devuelto al almacén.

#### 7.8 Destrucción de Materiales Impresos Remanentes.

Se deberá mantener un estricto control de la cantidad de material impreso a ser utilizado, contando con un vale don de se indiquen las entradas, salidas o retornos de materiales y que incluyan como mínimo:

1. Nombre y número de lote del producto.
  2. Cantidad surtida de material.
  3. Persona que surtió.
  4. Fecha y firma.
  5. Persona que recibió, firma y fecha.
  6. Cantidad de material retornado (incluyendo material dañado).
  7. Certificación del retorno firmado por las personas que entregan y reciben, y en caso necesario - de personal de Control de Calidad.
  8. Certificación de que el material con fecha de caducidad y número de lote impreso fué destruido de acuerdo con los procedimientos con que debe contarse a fin de evitar cualquier posibilidad de - confusión o utilización posterior.
- Esta hoja formará parte de la documentación del - lote.

#### 7.9. Análisis del Producto Terminado.

- 7.9.1. Una vez concluidas las operaciones de acondicionamiento, se verificará que en la orden se hayan asentado todos los datos necesarios, se cierra y se entrega al responsable de la producción quien la revisará y firmará para que sea archivada con toda la documentación.
- 7.9.2. Se dará aviso al Departamento de Control para que su personal efectúe la toma de muestras del producto terminado final; el análisis de estas muestras representativas se realizará a fin de asegurar que el producto mantiene sus características de calidad que permitieron la aprobación del mismo en etapa de - - granel, de acuerdo a las especificaciones establecidas.

#### 7.10 Almacenamiento o Cuarentena.

Con el rendimiento final obtenido se hará un vale de en-

trada al Almacén, en esta hoja se incluye la información necesaria para la identificación del producto. El área - donde se coloquen los contenedores colectivos deberá tam bién identificarse con los datos del producto y la leyenda "Cuarentena" hasta que el departamento de Control de Calidad emita su dictamen de aprobación o rechazo.

#### 7.11 Liberación del Producto.

En base a los resultados obtenidos por el Laboratorio de Control Analítico, el Departamento de Control emitirá su dictamen sobre la aprobación del producto en caso de que dichos resultados estén de conformidad con las especificaciones del mismo, en caso contrario será rechazado. La hoja correspondiente a la autorización de venta del producto (o distribución en caso de M. Médicas) formará par te de la documentación del lote.

7.11.2. Existen productos que por su naturaleza, para -- ser distribuidos requieren además de la autoriza ción del Depto. de Control de Calidad, de la autorización otorgada por diferentes instituciones gubernamentales las cuales deberán ser obtenidas antes de disponer de estos productos para su dis tribución.

7.11.3. Una vez que se han obtenido los requisitos anteriores, el producto terminado puede ser llevado al almacén para venta o distribución.



## 8. SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD.

### 8.1. Definición.

Es el conjunto de patrones o normas regulados, de actividades relacionadas entre sí, tendientes a lograr -- que los productos elaborados tengan la calidad, pureza, concentración y potencia previamente establecidas.

Todo este conjunto de patrones corresponden a las Buenas Prácticas de Manufactura.

### 8.2. Requerimientos Generales.

Se deben cumplir las siguientes condiciones:

1. Los procesos deben estar definidos antes de realizar cualquier actividad.
2. Contar como mínimo con:
  - a. Personal entrenado adecuadamente para realizar las funciones que desempeñe.
  - b. Instalaciones adecuadas.
  - c. Equipo apropiado.
  - d. Que los materiales usados sean adecuados.
  - e. Procedimientos aprobados.
  - f. Almacenamiento y transporte de materiales realizado en forma conveniente.

3. Los procedimientos estarán escritos en forma de instructivo, en lenguaje claro y aplicable a las instalaciones y equipo con que se cuenta.
4. Que se realicen las actividades y los registros que se requieran de acuerdo a los procedimientos previamente definidos.
5. Que los registros de manufactura y distribución correspondientes a cada lote se tengan en forma completa y accesible, legible y por un lapso de 5 años como mínimo.
6. Contar con procedimientos adecuados para recuperar del mercado cualquier lote de productos, cuando esto sea necesario.

A fin de llevar a cabo un efectivo control de calidad, todo establecimiento fabricante de medicamentos debe contar con un Departamento de Control de Calidad que sea independiente en cuanto a decisiones, de los otros Departamentos.

8.3. Las funciones principales de este Departamento, además de las funciones específicas de cada una de las áreas de que consta son:

1. Establecer, revisar y aprobar los métodos y normas de control.
2. Preparar por escrito las instrucciones detalladas correspondientes al muestreo y a la realización de cada prueba o análisis; la exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de estos métodos utiliza--

dos, deben ser válidas, llevando el adecuado registro de los mismos.

3. Autorizar o rechazar el uso de cada lote de materia prima, de acuerdo a los resultados obtenidos en su análisis
4. Autorizar o rechazar el uso de cada lote de material de empaque, de acuerdo a los resultados obtenidos.
5. Autorizar o rechazar el uso de cada lote de producto a granel, de acuerdo a los resultados obtenidos.
6. Autorizar o rechazar cada lote de producto terminado, de acuerdo a los resultados obtenidos.
7. Señalar la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento, en base a los resultados de los estudios de estabilidad realizados.
8. Establecer los métodos y procedimientos de inspección y modificarlos cuando sea necesario.
9. Verificar y aprobar todos los procedimientos relacionados con el establecimiento de cualquier especificación, norma, planes de muestreo, mecanismos del laboratorio de control y todo cambio, que sea elaborado por la unidad organizacional correspondiente.
10. La determinación del ajuste a las especificaciones escritas, que sean las adecuadas para la aceptación de cada lote de todo tipo de materiales.
11. Establecer, verificar y aprobar los procedimientos de

calibraciones de los instrumentos y aparatos, que contengan las instrucciones de los pasos a seguir y medidas correctivas en caso de que sea necesario.

**8.4** El Departamento de Control de Calidad constará de las siguientes áreas:

1. Laboratorio de Control Analítico.
2. Supervisión de la calidad.
3. Coordinación de la documentación.

Cuyas características y funciones de cada una de ellas se describe a continuación.

**8.4.1.** Laboratorio de Control Analítico.

**8.4.1.1.** Tendrá las siguientes características:

1. Estar dirigido por un profesional en la materia.
2. Tener personal con experiencia y en cantidad suficiente.
3. Estar equipado para realizar todas las pruebas y análisis que sean necesarios para efectuar antes, durante y al término de la fabricación. Este equipo debe ser verificado y calibrado periódicamente.
4. Contar con instalaciones adecuadas y suficientes a fin de realizar las pruebas siguientes:

a. físicas.

- b. químicas.
- c. microbiológicas.
- d. biológicas.

5. Si en el establecimiento se manejan productos en cuyo control se requieran animales, se deberá contar con locales convenientes para tales fines y mantenerlos en condiciones adecuadas.

8.4.1.2. Será responsabilidad del personal de Laboratorio de Control Analítico, el realizar lo siguiente:

1. Las pruebas y análisis físicos, químicos biológicos y microbiológicos a las materias primas, a fin de verificar si cumplen con las especificaciones establecidas, y en base a los resultados obtenidos poder o no autorizar su uso.
2. Las pruebas y análisis físicos, químicos y biológicos a los productos a granel, - a fin de verificar si cumplen con las especificaciones establecidas y en base a los resultados obtenidos poder autorizar o no su acondicionamiento.
3. Las pruebas y análisis físicos, químicos y biológicos o microbiológicos necesarios a los productos terminados a fin de verificar si cumplen con las especificaciones establecidas y en base a los resultados obtenidos autorizar o no su liberación para distribuirlos.

4. La evaluación de calidad y efectuar, de acuerdo a los procedimientos establecidos, los estudios de estabilidad de materias primas y productos semielaborados y terminados cuando sea necesario.
5. Los análisis necesarios a los productos devueltos y en base a los resultados obtenidos se decidirá si deben destruirse o reprocesarse para ser nuevamente distribuidos.
6. Conservar el duplicado de las muestras de retención tomadas de materias primas y productos terminados de acuerdo a los métodos preestablecidos, manteniéndolos en las condiciones de almacenamiento debidamente rotulados por un período de cinco años, a fin de efectuar alguna verificación en caso de que sea necesario. En el caso de productos terminados, la muestra se almacenará en el mismo sistema de envase tapa con el cual se distribuyó.
7. Desarrollo de nuevos productos.
8. El control químico y biológico de las áreas de trabajo y equipo, de acuerdo a los procedimientos previamente establecidos.
9. Elaborar por escrito las instrucciones detalladas sobre la ejecución de cada --

prueba o análisis a realizar.

10. Mantener el control de los animales de Laboratorio utilizados o a utilizar en el análisis de materiales a fin de asegurar su confiabilidad.

8.4.2. Supervisión de la calidad.

8.4.2.1. Para realizarla adecuadamente se requiere:

1. Contar con el personal suficiente y adecuado a fin de efectuar la toma de muestras y la inspección durante la fabricación.
2. El personal de esta área dependerá del Jefe o Gerente del Departamento de Control, a quien se notificará de los resultados de las diferentes actividades relativas a la fabricación, a fin de que se tomen las decisiones correspondientes.

8.4.2.2. El Personal de esta área de Control de Calidad tendrá las siguientes responsabilidades.

1. Efectuar la toma de las muestras de materiales, productos intermedios y terminados en cantidad su

ficiente de acuerdo a los métodos adecuados y previamente establecidos.

2. Supervisión de las etapas significativas durante la fabricación y acondicionamiento.
3. Verificación y aprobación del estado de limpieza de las áreas y equipo a utilizar durante las operaciones de fabricación y acondicionamiento y si dicha limpieza es adecuada.
4. Revisión de los envases, material de empaque y contenedores finales a utilizar, a fin de verificar que reúnan las condiciones especificadas.
5. Verificar que las materias primas a utilizar hayan sido analizadas y que cuenten con su certificado de análisis correspondiente, y que reúnan las condiciones requeridas para la fabricación.
6. Verificar durante el proceso de fabricación y acondicionamiento, que el personal que los realiza tenga a la vista la orden de producción con las instrucciones correspondientes y se hagan todas las anotaciones y registros necesarios.
7. Recibir y revisar los productos devueltos al establecimiento y decidir si éstos pueden ser reacondicionados o destruidos, de lo cual se llevará un registro.



8. Investigar cuidadosamente las quejas relativas a la calidad de los medicamentos producidos. Todas las quejas, investigaciones y resultados obtenidos, serán reportados y archivados adecuadamente.

#### 8.4.3. Coordinación de documentación.

El Personal de esta área dependerá del Jefe o Gerente de Control de calidad y tendrá las siguientes responsabilidades.

1. Revisar la documentación obtenida de la fabricación de cada lote de producto elaborado, a fin de verificar que se encuentre completa y correcta.
2. Mantener bajo su cuidado los certificados de los análisis efectuados a todos los materiales y productos, junto de los datos obtenidos en los exámenes de todas las muestras tomadas, en los que figuren como mínimo:
  - i. Fuente de especificaciones aplicadas.
  - ii. La firma de la persona o personas que hayan realizado el análisis.
  - iii. Resultados obtenidos.
  - iv. El informe final de la decisión tomada, la -- firma de aprobación del jefe del Laboratorio -- fecha y Visto Bueno del Departamento de Control.
3. Mantener bajo su cuidado toda la documentación relativa a la fabricación, acondicionamiento y control de todos y cada uno de los lotes de productos elaborados.

4. Obtención de las autorizaciones de venta de las Instituciones Gubernamentales, cuando los productos las requieran.
5. La responsabilidad de la documentación de los materiales que por su uso requieran un especial control, tales como estupefacientes, psicotrópicos y antibióticos.
6. Obtención de Registros, de nuevos productos ante las diferentes instituciones gubernamentales.

#### 8.5 Autoinspecciones.

A fin de asegurarse que en el establecimiento se cumplen con todos los puntos correspondientes a Buenas Prácticas de Manufactura en todas sus partes; se deberá establecer un programa eficiente de autoinspección fijando objetivos, responsabilidades, y frecuencia.

De las autoinspecciones realizadas se deberá levantar un informe del resultado obtenido, donde se señalen las medidas correctivas a realizar y el plazo para efectuarlas, lo cual será verificado al final del plazo señalado.

#### 8.6 Inspecciones a establecimientos proveedores o maquiladores.

A fin de asegurar que aquellos establecimientos que realizan algunas actividades colaterales relacionadas con la fabricación de los productos, como proveedores de materiales de todo tipo, así como maquiladores, cumplen con to--

dos los requisitos correspondientes a las buenas prácticas de manufactura en todos sus puntos; deben establecerse y seguirse procedimientos de inspección a dichos establecimientos, donde se describa en forma detallada las actividades a realizar.

De la inspección efectuada se levantará un informe que será entregado en el establecimiento motivo de la inspección.

De los resultados obtenidos de la inspección se tomarán las decisiones o las medidas correctivas necesarias.

## 9. DOCUMENTACION

La documentación es de vital importancia en todo sistema de GARANTIA o ASEGURAMIENTO DE CALIDAD, su propósito es reducir el riesgo de error que pudiera introducirse con la simple comunicación verbal, asimismo permite la investigación y descubrimiento de productos defectuosos.

### 9.1 REQUERIMIENTOS GENERALES

Deberán cumplir con los siguientes requisitos:

9.1.1 Todo tipo de documentos relacionados con la fabricación de un lote, se deberá mantener por lo menos un año después de la fecha de caducidad o 5 años después de la distribución del lote.

9.1.2 Todos los documentos y registros se archivarán en forma tal que permitan estar a la disposición en forma sencilla, cuando sean requeridos. Puede disponerse si se desea de una copia fiel y exacta de los documentos originales.

9.1.3. Los documentos y registros se mantendrán de tal manera que la información incluida en ellos pueda ser analizada cuando menos anualmente con objeto de evaluar la necesidad de cambios en las especificaciones, procedimientos de manufactura o en sistemas de aseguramiento de calidad.

9.1.4 Se establecerán procedimientos para que el personal involucrado reciba toda la documentación que le corresponda.

- 9.1.5 Los documentos se emitirán a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción, asimismo no deberán estar escritos a mano ni contener borraduras o enmendaduras.
- 9.1.6 Los documentos serán preparados, firmados y fechados por una persona competente y responsable, después serán verificados, firmados y fechados por otra persona que sea independiente de la primera...
- 9.1.7 Los documentos se mantendrán actualizados, cualquier modificación o cancelación debe ser aprobada por una persona de reconocida autoridad dentro de la organización y que tenga competencia en dichas actividades. Estas modificaciones se redactarán e incorporarán al documento nuevo en el que se han eliminado las instrucciones obsoletas.
- 9.1.8 Los documentos serán escritos en forma clara, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento; en caso de incluir instrucciones, estas deberán estar en secuencia lógica, continua y numerada.
- 9.1.9 Los documentos que requieran anotación posterior de datos, deben proporcionar suficiente espacio donde se especifique claramente que datos se colocarán en ellos y una vez asentados, deberán aparecer las iniciales o firma de la persona que los anotó.

Los documentos con que debe contar el establecimiento son como mínimo los siguientes:

- 1) Registro de control de materias primas y materiales de empaque.
- 2) Compendio general de especificaciones de fármacos.
- 3) Compendio general de especificaciones de materias primas (activas y excipientes).
- 4) Compendio general de especificaciones para envases primarios, secundarios (caja individual y colectiva), así como de etiquetas, instructivos y cartón corrugado.
- 5) Expediente legal de cada uno de los productos.
- 6) Procedimientos para la operación, limpieza y mantenimiento del equipo.
- 7) Procedimientos para la limpieza y mantenimiento de las áreas de trabajo.
- 8) Expediente Maestro (incluyendo instrucciones de fabricación).
- 9) Orden de Producción por cada lote elaborado.
- 10) Registro de todos los controles analíticos realizados en el laboratorio de control.
- 11) Registro de distribución de los productos vendidos.
- 12) Procedimientos para evaluar y tomar acción en el manejo de productos devueltos.
- 13) Registro de reclamaciones.
- 14) Compendio general de características y perfil que debe reunir el personal de Producción, Control de Calidad, - Mantenimiento y demás áreas relacionadas con la operativa de un fármaco. Estas deberán existir a todos niveles, describiendo con exactitud sus funciones, obligaciones y grado de autoridad.
- 15) Organigrama de la Empresa, indicando descripción de - - puestos.

A continuación se indican las características de cada uno de los documentos anteriores.

## 9.2 REGISTRO DE CONTROL DE MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE EMPAQUE.

### 9.2.1 Datos relativos a la recepción de Materias Primas y Materiales.

- 1) Nombre del material, materia prima.
- 2) Cantidad recibida indicada en Kg, unidades, psas., etc.
- 3) Nombre del proveedor.
- 4) Número de Lote del proveedor.
- 5) Número de recepción.
- 6) Número de Lote de la empresa.
- 7) Fecha de recepción.
- 8) Leyendas de "NO USAR" o "MATERIAL EN CUARENTENA", "EN ANALISIS", etc.
- 9) Leyendas indicando medidas de precaución relativas al tipo de cuidado durante su manejo y almacenamiento.
- 10) Nombre y fecha de la persona que muestreó.

9.2.2 Registros de los análisis o inspecciones efectuados a materiales y/o materias primas, su dictamen y las condiciones que de ellos se deriven.

9.2.3 Registro de inventario individual de cada componente controlado por la S.S.A. indicando el uso y las cantidades descargadas.

9.2.4 Relación de materiales y materias primas rechazadas especificando el destino de los mismos.

**9.3 COMPENDIO GENERAL DE ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS-  
(Activas y excipientes) QUE INCLUYAN CUANDO MENOS LOS SI-  
GUIENTES DATOS:**

- 1) Nombre de la materia prima.
- 2) Código.
- 3) Proveedores (indicando su clasificación)
- 4) Fórmula.
- 5) Especificaciones (indicando clasificación de caracte--  
rísticas de calidad).
- 6) Métodos de muestreo.
- 7) Métodos analíticos y su bibliografía.
- 8) Condiciones de almacenamiento.
- 9) Precauciones en el manejo.
- 10) Tiempo de vigencia analítica.

**9.4 COMPENDIO GENERAL DE ESPECIFICACIONES PARA ENVASES PRIMA-  
RIOS, SECUNDARIOS (caja individual y colectiva) ASI COMO-  
ETIQUETAS, INSTRUCTIVOS Y CARTON CORRUGADO.**

**Que incluyan cuando menos los siguientes datos:**

- 1) Nombre del material.
- 2) Código.
- 3) Producto para el cual será usado.
- 4) Proveedores.
- 5) Dibujo y std. de colores.
- 6) Características de calidad y su clasificación.
- 7) Métodos y planes de muestreo.
- 8) Precauciones en el muestreo.
- 9) Inspecciones a realizar.
- 10) Muestra de retención de cada material.



### 9.5 EXPEDIENTE LEGAL DE CADA PRODUCTO.

En él se encontrarán todos los documentos donde se demuestre que el producto cumple con todas las normas requeridas por parte de las diferentes Instituciones Gubernamentales, tales como la S.S.A., Industria y Comercio, etc.

### 9.6 PROCEDIMIENTO DE LA OPERACION, LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO - DEL EQUIPO.

9.6.1 Se contará con un manual de procedimientos para - - efectuar la limpieza, el mantenimiento y la operación del equipo utilizando en la fabricación, empaque, - control, muestreo, etc. que incluirá cuando menos los - siguientes datos:

1. NOMBRE DEL EQUIPO O INSTRUMENTO.
2. ASIGNACION DE LA PERSONA RESPONSABLE DEL EQUIPO - O INSTRUMENTO.
3. PROGRAMA DE LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO.
4. DESCRIPCION DETALLADA DE LOS METODOS, UTENSILIOS Y MATERIALES UTILIZADOS EN DICHAS OPERACIONES DE LIMPIEZA, ASI COMO METODOS DE DESARMADO Y ARMADO DEL EQUIPO O INSTRUMENTO.
5. INSTRUCCIONES PRECISAS SOBRE EL MANEJO DEL EQUI - PO.
6. FRECUENCIA DE LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO.
7. PROGRAMA DE VERIFICACION Y CALIBRACION.

9.6.2 Asimismo se contará con un reporte individual por - escrito correspondiente a la limpieza, mantenimiento y calibración del equipo mayor, donde se asientan los resultados obtenidos e incluyendo los siguientes da - tos.

1. NOMBRE DEL EQUIPO.
2. UBICACION.
3. NOMBRE Y NUMERO DEL LOTE DEL ULTIMO PRODUCTO QUE FUE ELABORADO EN ESE EQUIPO.
4. AGENTE QUIMICO EMPLEADO EN LA LIMPIEZA.
5. COMPROBACION DEL GRADO DE LIMPIEZA CUANDO SE REQUIERA.
6. FECHA Y FIRMA DE LA PERSONA QUE REALIZO LA OPERACION DE MANTENIMIENTO, LIMPIEZA O CALIBRACION -- DEL EQUIPO.

Si el equipo es utilizado únicamente para procesar un producto, no se preparará reporte individual.

Los registros de limpieza, mantenimiento y calibración del equipo, formarán parte de la documentación del lote fabricado, llevándose por separado una bitácora por cada equipo.

#### 9.7 PROCEDIMIENTO PARA LA LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DE LAS -- AREAS DE TRABAJO.

9.7.1 Para cada una de las áreas de trabajo se contará con un programa por escrito correspondiente a la limpieza, y mantenimiento de dichas áreas, que indique lo siguiente.

1. La especificación del área que debe limpiarse y a que intervalos.
2. Asignación del personal encargado y responsable de las operaciones de limpieza.
3. Descripción detallada de las operaciones, utensilios, materiales y limpiadores empleados.

9.7.2 Se contará con un reporte por escrito donde se asienten los resultados obtenidos en las operaciones de limpieza realizadas según 9.6.2

#### 9.8 EXPEDIENTE MAESTRO.

Está formado por el diseño completo del producto, la descripción de todos los aspectos de fabricación, el empaque control y manejo del mismo debe contener los siguientes documentos:

1. ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS ACTIVAS E INACTIVAS (fármacos y excipientes).
2. ESPECIFICACIONES Y DIBUJOS DE ENVASES PRIMARIOS, SECUNDARIOS, ETIQUETAS E INSTRUCTIVOS.
3. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO (indicando presentación V-MM).
4. FECHA DE CADUCIDAD.
5. FORMULA MAESTRA DE FABRICACION.
6. INSTRUCCIONES DE MANUFACTURA.
7. EQUIPO REQUERIDO PARA FABRICACION.
8. PROCEDIMIENTOS DE GARANTIA DE CALIDAD PARA:

- a) Materiales de empaque.
- b) Producto en proceso.
- c) Producto terminado.

9.8.1 ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS ACTIVAS Y NO ACTIVAS. Estas deberán contener lo definido en el punto -- 9.3

9.8.2 ESPECIFICACIONES DE LOS ENVASES PRIMARIOS, SECUNDARIOS, ETIQUETAS E INSTRUCTIVOS QUE PARTICIPEN EN EL ACONDICIONAMIENTO DEL PRODUCTO.

Estas fueron definidas en el punto 9.4

**9.8.3 ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO.**

ESTAS DEBEN COMPRENDER LOS SIGUIENTES DATOS:

1. NOMBRE.
2. FORMA FARMACEUTICA.
3. No. DE REGISTRO DE S.S.A.
4. DESCRIPCION DE LAS DIFERENTES PRESENTACIONES INDICANDO TIPO DE ENVASE.
5. FECHA DE CADUCIDAD (Cuando se requiera)
6. CARACTERISTICAS FISICAS Y QUIMICAS.
7. CUIDADOS Y PRECAUCIONES DE MANEJO.

**9.8.4 ORDEN MAESTRA DE FABRICACION.**

Estará formada por los siguientes datos:

- 9.8.4.1 FECHA DE EMISION DE LA ORDEN Y FECHA DE APROBACION.
- 9.8.4.2 NOMBRE DEL PRODUCTO Y CONCENTRACION DE ACTIVOS.
- 9.8.4.3 DESCRIPCION COMPLETA DE LOS INGREDIENTES QUE INTERVIENEN EN EL CICLO DE FABRICACION, ESPECIFICANDO NOMBRE, CODIGO DE ACTIVOS Y EXCIPIENTES. ASI COMO CARACTERISTICAS DE PUREZA Y POTENCIA.
- 9.8.4.4. PESO O MEDIDA EXACTA DE CADA INGREDIENTE, -- POR UNIDAD DE DOSIS, DE PESO O MEDIDA DEL LOTE, ESTE PESO O MEDIDA SIEMPRE SE INDICARA EN EL MISMO SISTEMA.
- 9.8.4.5 INDICACIONES CONVENIENTES AL CALCULO DE EXCESOS.

- 9.8.4.6 INDICACION DEL PESO TEORICO O MEDIDA EN CADA-ETAPA DEL PROCESO Y PORCENTAJE MAXIMO O MINIMO ACEPTADO.
- 9.8.4.7 DESCRIPCION DEL EQUIPO QUE DEBE EMPLEARSE EN - EL PROCEDIMIENTO DE FABRICACION.
- 9.8.4.8 INDICACIONES DE LAVADO PARA LOS ENVASES PRIMARIOS (fcos., ampollitas, etc) Y CUANDO SE RE--QUIERAN, PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO EN - PRODUCTOS INTERMEDIOS Y TERMINADOS.
- 9.8.4.9 INDICACIONES DE TOMA DE MUESTRA EN LAS ETAPAS QUE SEA NECESARIO, ASI COMO TIPO DE PRECAUCIONES QUE TENGAN QUE OBSERVARSE DURANTE LA FA--BRICACION.
- 9.8.4.10 LA HOJA U ORDEN DE FABRICACION CONTARA CON-ESPACIOS ADECUADOS PARA ANOTAR DATOS NECESARIOS COMO:
1. Nombre del Producto.
  2. Número de Lote.
  3. Número del Lote de los Materiales utilizados.
  4. Fecha de: Iniciación de Manufactura, Terminación, Aprobación o Rechazo del Producto.
  5. Firma de las personas que intervinieron en las diferentes fases del proceso así como de las personas que supervisaron las operaciones críticas.
  6. Rendimientos intermedios y finales.
  7. Resultados de las operaciones de inspección efectuadas en el curso de la fabricación.

8. Dictámen de aprobación o rechazo del lote en base a dichos resultados.

9.8.4.11 ORDEN DE ACONDICIONAMIENTO QUE COMPRENDA LOS-SIGUIENTES DATOS:

1. Nombre del producto.
2. Número del lote a granel.
3. Tamaño del lote y presentación.
4. Materiales de acondicionamiento utilizados con número de aprobación por C. de Calidad.
5. Hoja de "Despeje de Línea" misma que será llenada por el jefe de línea y el inspector de control de calidad antes de iniciar el acondicionamiento.
6. Fecha de Caducidad.
7. Inspecciones y controles intermedios.
8. Instrucciones detalladas para el acondicionamiento del producto.
9. Rendimiento, indicando merma.
10. Dictamen de aprobación o rechazo del producto indicando causas.
11. Entrega parcial o total del producto, al almacén o a la sección de cuarentena.
12. Firma de las personas que intervinieron en las diferentes fases del proceso de acondicionamiento.

9.8.4.12 Se incluirá cualquier otro documento cuya información no este descrita en los documentos anteriores y que sirva para respaldar la historia de la manufactura del producto.

#### 9.8.5 INSTRUCCIONES DE FABRICACION.

Deberán incluir las políticas generales para la recepción, identificación, almacenamiento, manejo y despacho de fármacos, excipientes, envases primarios, secundarios, etiquetas e instructivos.

Asimismo se dispondrá de procedimientos relativos al uso, limpieza, identificación, manejo de equipo y áreas de trabajo.

Con detalle serán indicadas las instrucciones de fabricación y de empaque.

#### 9.8.6 CONTROLES DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.

Se incluirá toda la información relativa a los procedimientos de control de calidad, para todos los materiales que intervengan en la fabricación, control en proceso y en producto terminado

Así mismo indicará procedimientos de muestreo, tamaño de las muestras, procedimientos analíticos debidamente certificados.

De ser posible se mencionarán procedimientos y métodos para verificar y calibrar instrumentos, equipos y aparatos de control de calidad y de producción

#### 9.9 ORDEN DE FABRICACION (por lote)

Para cada Lote fabricado debe existir un registro de fabricación en el cual pueda comprobarse que el producto ha sido fabricado inspeccionado y analizado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en la orden maestra; debe incluir información completa relacionada con dicha fabricación y debe contener lo siguiente:

9.9.1 La reproducción exacta de la orden maestra relacionada con la producción y el control de calidad, verificada con exactitud por una persona responsable, fechada y firmada.

9.9.2 Antes de cerrar una fabricación deberá confirmarse cada paso significativo de la manufactura; empaque, etiquetado, manejo, análisis y control de lote, con signándose si fue o no completada e incluyéndose en el documento:

1. Nombre del producto y forma farmacéutica.
2. Número de identificación del lote.
3. Fechas en que se realizó la fabricación.
4. Identidad del equipo mayor y áreas involucradas.
5. Identificación específica de cada lote de materiales utilizados, con el número de control de cada uno de ellos.
6. Peso y medida de los materiales usados en el curso de la fabricación.
7. Rendimiento real obtenido en las distintas fases de la fabricación del lote y la comparación de los rendimientos teóricos.
8. Instrucciones para efectuar las operaciones de fabricación, precauciones adoptadas, observaciones realizadas.
9. Firma de las persona que lleven a cabo cada una de las operaciones y de quienes supervisen cada paso significativo.
10. Registro de las operaciones de inspección efectuadas en el curso de la fabricación, así como los resultados obtenidos.
11. Resultado de los controles que realice el laboratorio analítico a los productos en proceso o terminados.



12. Resultados de la inspección realizada en las - - áreas de fabricación y de acondicionamiento antes de ser utilizadas.
13. Gráficas de control de proceso.
14. Instrucciones del proceso de acondicionamiento.
15. Ejemplares del material impreso utilizado.
16. Indicación de los materiales secundarios empleados.
17. Indicación de la decisión que adopte el Departamento de Control de Calidad, relacionado con la aprobación o rechazo del lote.
18. Si el lote es fraccionado, deben existir los documentos de control relativos a las diferentes cargas.
19. En caso de que el lote sea rechazado, se hará mención sobre la eliminación o utilización del lote.

9.9.3 Si al revisar los registros de producción y control de un producto a fin de que se determine si cumple -- con los procedimientos establecidos y aprobados, se encuentran discrepancias, esto deberá ser investigado cuidadosamente, El resultado de dicha investigación - deberá encontrarse en un reporte por escrito que in--cluya la conclusión con respecto a ese lote.

#### 9.10 REGISTROS DE LABORATORIO.

El Laboratorio de Control Analítico debe mantener la siguiente documentación bajo su responsabilidad.

- 9.10.1 Los registros derivados de todos los análisis realizados a fin de garantizar que el material o producto - - cumple con las especificaciones señaladas en los puntos 9.3 y 9.4 incluyendo exámenes y análisis.

- 9.10.1.1. Descripción de muestras recibidas para su análisis, incluyendo la información necesaria relativa a:
1. Producto o material.
  2. Proveedor o área de producción.
  3. Cantidad y No. de envases.
  4. Código.
  5. Fecha de recepción.
  6. Número de control.
  7. No. envases muestreados.
  8. Peso o tamaño de la muestra.
- 9.10.1.2. Referencia al método empleado para el análisis del material.
- 9.10.1.3. Datos obtenidos en el curso de cada análisis, incluyendo gráficas, espectros, etc., perfectamente identificados.
- 9.10.1.4. Datos completos del producto y del lote analizado.
- 9.10.1.5. Registro de todos los cálculos llevados a cabo, correspondientes al análisis del lote y que incluyan unidades de medida, factores de conversión y factores de equivalencia.
- 9.10.1.6. Resultado del análisis y la comparación con los estándares de identidad, y concentración, calidad y

pureza para todo material o producto analizado.

9.10.1.7 Firma de la persona que verificó los resultados con los registros originales, la conclusión y conformidad con las normas establecidas.

9.10.1.8 Registros completos de los métodos de análisis y de inspección de materiales, haciendo mención a la bibliografía.

9.10.1.9 Registros completos de cualquier modificación a un método establecido de análisis, donde se incluya la razón por la que se produjo la modificación.

9.11. Registros de distribución.

Para cada lote terminado y autorizado para su venta o distribución debe existir un registro de distribución, a fin de que en caso necesario se pueda recuperar dicho lote completamente con rapidez y facilidad. Este registro corresponde a la factura y debe incluir los siguientes datos como mínimo:

1. Nombre del producto.
2. Número del lote.
3. Fecha de despacho.
4. Nombre del establecimiento al que fue vendido.
5. Ubicación del establecimiento al que fue vendido.

9.12. Procedimientos para el manejo de productos devueltos. Se debe contar con un manual de operaciones donde se especifiquen los siguientes datos;

1. Area donde se colocarán los productos devueltos.
2. Personas responsables de su recepción.
3. Criterios a seguir con respecto a dichos productos:
  - a) Revisión.
  - b) Reanálisis.
  - c) Reacondicionamiento.
  - d) Lotificación.
  - e) Aprobación o rechazo.
  - f) Distribución.

**9.13 Registro de Reclamaciones.**

Manual de procedimientos en el reporte relacionado --  
con:

1. Investigaciones en el mercado.
2. Verificación de las muestras y datos de la queja.
3. Determinación de la responsabilidad si la hay.
4. Determinación de las acciones correctivas practicadas.

**9.14 Compendio general de las características que debe --  
reunir el personal de la planta a todos niveles.**

Para cada uno de los puestos ocupados por diferente personal, deben especificarse las características que deba cubrir como mínimo el personal a ocupar dicho puesto.

1. Puesto.
2. Funciones a desarrollar.
3. Escolaridad.
4. Experiencia.
5. Entrenamiento a seguir.

**9.15 Organigrama de la empresa.**

Se contará con un diagrama de flujo de la información donde se señalen los puestos claves.

**10. Almacenamiento, distribución, quejas, productos devueltos y productos recuperables.**

**10.1. Recomendaciones en el Almacenamiento de Medicamentos. Se tomará en cuenta lo siguiente:**

1. El personal clave involucrado en el Almacenamiento de los Medicamentos, debe tener la experiencia apropiada, a fin de asegurar que los productos o materiales son manejados en forma adecuada.
2. Las existencias de los productos listos para su venta deben recibirse en una área de recepción separada, se verificará la documentación correspondiente y se revisará que los contenedores no estén dañados.
3. Los medicamentos deben almacenarse en áreas separadas donde no existe el riesgo de mezclas o confusiones
4. Debe existir un sistema que asegure la rotación de los productos almacenados, con revisiones periódicas a fin de verificar si el sistema está operando correctamente, los productos con fecha de caducidad vencida, deben ser removidos como producto rechazado a fin de evitar su salida.
5. Los productos dañados o retenidos que no sean destruidos inmediatamente deben ser separados para evitar que sean vendidos por error.
6. Todos los productos deben ser protegidos del calor o frío excesivos y de la exposición directa a la luz solar.

7. Si se tienen productos que requieran de condiciones especiales de almacenamiento se deberá contar con ellas.
8. Las áreas de refrigeración deben estar equipadas con control de temperatura para mantenerla en el intervalo especificado.
9. Las sustancias derramadas deben ser limpiadas inmediatamente.
10. Los productos estériles almacenados para su distribución, que tengan el sello roto, el envase dañado o sospechoso de posibles contaminaciones, no deben ser vendidos o surtidos.

#### 10.2 Recomendación para la Distribución de los Medicamentos.

Los productos deben ser distribuidos de manera que:

1. La identificación no se dañe.
2. Los productos no se contaminen entre sí, o por otro material.
3. Se tomen las precauciones a fin de evitar el rompimiento y derramamiento de los productos.
4. El producto y su empaque no están sujetos a condiciones inaceptables de calor, frío, humedad, - al ataque de microorganismos o insectos o a otros factores adversos.
5. Los productos que requieran ser almacenados con temperatura controlada, deben ser distribuidos - por medio de transportes especiales que mantengan las condiciones especificadas.

### 10.3 Quejas sobre productos:

Toda acción tomada acerca de las quejas de los productos sospechosos o que se reconozcan como defectuosos o riesgosos, debe ser llevada a cabo en forma rápida y de acuerdo a los programas preestablecidos.

#### 10.3.1 Defectos de la Calidad de los productos que crean situación de quejas.

1.- Los defectos en la calidad relacionada con el medicamento, en general pueden estar determinados por las siguientes razones.

- i) Las reacciones adversas son inapropiadas en relación a la eficacia y al uso que se pretende dar.
- ii) Carencia de Eficacia para el uso al que está destinado.
- iii) Defectos serios de calidad que menoscaban su eficacia o seguridad.

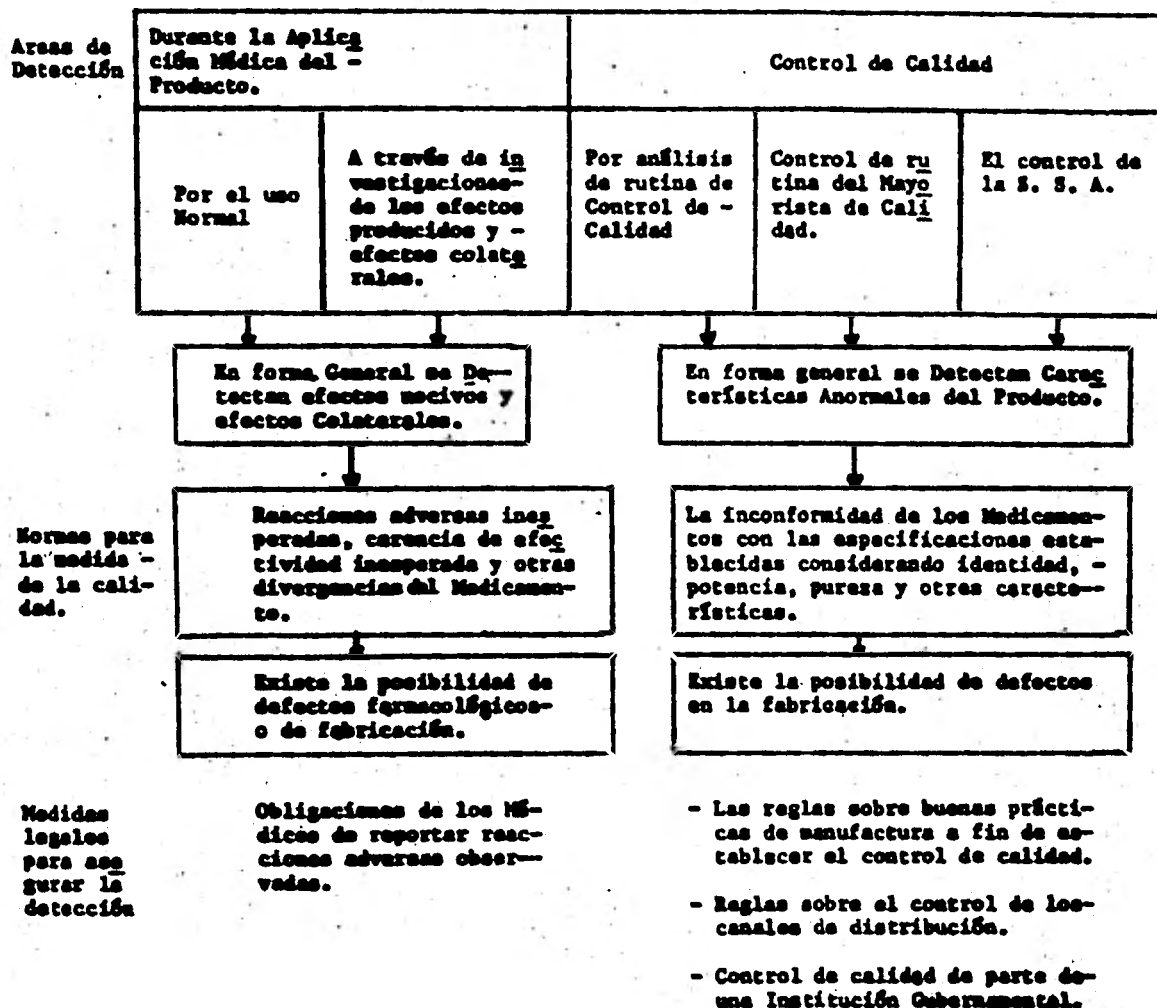
2.- Los defectos en la fabricación de los medicamentos pueden estar determinados por las siguientes razones.

- i) Composición incorrecta o la falta de ingredientes.
- ii) Potencia elevada o disminuida de la mezcla.
- iii) Daño aparente o transformación del medicamento.
- iv) Error en el llenado o empaquetado.
- v) Contaminación.
- vi) Envases deficientes.
- vii) Mal etiquetado.



viii) Falta de conformidad con el registro.

10.3.2. La forma en que puedan ser detectados los defectos, se señala en el cuadro siguientes.



10.3.3.- Forma en que deben ser reportados las quejas sobre los Medicamentos, después de la observación de los defectos de calidad.

De acuerdo al área en que son detectadas puede realizarse lo siguiente.

1. Las reacciones adversas inesperadas pueden ser observadas durante la aplicación del producto, y -- pueden ser reportadas a:
  - i) El fabricante o al Distribuidor local.
  - ii) Al centro de verificación de la calidad correspondiente.
  - iii) Dirección de Control de Medicamentos (S.S.A.)
  
2. Las deficiencias en el producto pueden ser observadas durante el control del fabricante o del distribuidor, lo cual debe ser reportado.
  - i) A los profesionales de la Medicina.
  - ii) Al Centro de Verificación de Control correspondiente.
  - iii) A la Dirección de Control de Medicamentos-- (S.S.A.)
  
3. Los Defectos en el Producto pueden ser observados por una Institución de Control, y deben ser reportados a
  - i) Los Profesionales de la Medicina.
  - ii) Al fabricante o al distribuidor local.
  - iii) Dirección de Control de Medicamentos (S.S.A.)

Entre ellos existirá un intercambio de información - y de acuerdo a los resultados obtenidos se evaluará-

la situación a fin de aplicar la acción correctiva correspondiente.

**10.3.4. Procedimientos relacionados con las quejas.**

Los procedimientos previamente establecidos deben incluir como mínimo.

1. Definición de las operaciones a realizar en el caso de que existan quejas.
2. Los Métodos a ser utilizados para el manejo de los productos involucrados.
3. La forma de notificar los resultados obtenidos y las decisiones tomadas al respecto.

**10.4 Recomendaciones en el manejo de productos devueltos, recuperables o reprocesables.**

Los Productos deben ser reprocesados o recuperados por un método apropiado y autorizado, de forma que se asegure que el producto resultante cumple con especificaciones establecidas.

**10.4.1** Los productos que han sido devueltos o sobre los que hay alguna queja, se deben colocar en una área separada a fin de evitar confusión con otros materiales o evitar su redistribución. Deben ser almacenados en forma conveniente y ser revisados conforme a los procedimientos establecidos por escrito, a fin de verificar si el producto es procesado, reacondicionado o destruido, debiendo mantener los registros correspondientes.

**10.4.2** Los productos que se encuentran en su envase original en buenas condiciones, que no requieren de condiciones especiales de almacenamiento.

to, que tengan vida de anaquel aceptable y cuya redistribución esté aprobada, se colocaran junto con las mercancías a ser surtidas.

10.4.3. Los productos residuales deben ser manejados de la siguiente forma:

1. Los residuos que puedan afectar la calidad, - la eficacia o la seguridad del producto, no deben ser usados en lotes subsecuentes.
2. El tratamiento de los residuos de productos - y la forma de incluirlos en los lotes subsecuentes debe ser específicamente autorizada - y documentada.
3. Deben establecerse las especificaciones para los residuos que pueden ser adicionados a los lotes subsecuentes.
4. Los lotes a los cuales se incorporaron los - residuos no deben ser liberados antes de que se liberen los lotes de los que se origina-- ron los residuos.

10.4.4 Para efectuar el reproceso de cualquier produc-- to se cumplirá con lo siguiente:

1. Los métodos de reproceso deben ser específicamente autorizados y documentados.
2. El reproceso de un producto debe ser autoriza-- do solo después de que los riesgos potencia-- les han sido formalmente evaluados y valora-- dos.

3. Se debe considerar la necesidad de efectuar análisis adicionales a todo producto terminado que ha sido reprocesado, (o se han adicionado residuos de otros lotes).

## 11.- Estabilidad

### 11.1 Definición.

El término estabilidad define el espacio de tiempo durante el cual el producto mantiene dentro de los límites especificados sus características físicas, químicas y farmacológicas que garanticen su calidad durante su almacenamiento y vida de anaquel; estas características serán esencialmente las mismas que el producto poseía en el momento de su fabricación.

### 11.2 Objetivo de los estudios de estabilidad:

Los estudios de estabilidad tienen los siguientes objetivos:

- 11.2.1. Poder determinar el tiempo durante el cual el producto conservará sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, dentro del límite especificado manteniéndose en el sistema envase-tapa, en el cual es comercializado.
- 11.2.2. Justificar las fechas de caducidad para los productos que lo ameriten.
- 11.2.3. Determinar las condiciones de almacenaje adecuadas para el producto.
- 11.2.4. Determinar los excesos que deberán adicionarse a la formulación a fin de compensar la disminución de la potencia del (los) fármaco (s) y garantizar que al final del plazo de caducidad el fármaco presentará la actividad indicada en la etiqueta, pero tomando en cuenta lo siguiente:

1. Se debe (o es necesario) comprobar que la estabilidad está relacionada con la formulación (y que no existe un mejor método de estabilización)
2. Se debe tener la certeza de que no habrá peligro de sobredosis.
3. Se debe tener la certeza de que los productos de degradación que surgirán no presenten peligro para la salud.
5. El costo del fármaco.

### 11.3 Requerimientos Generales.

Los estudios de estabilidad deben cumplir los siguientes requisitos.

- 11.3.1. Desarrollarse antes de vender un producto y antes de adoptar cambios significativos en la formulación o en el empaque.
- 11.3.2. Ser determinados a través de métodos de análisis confiables y específicos y suficientemente sensibles para diferenciar analíticamente un fármaco sin alterar, de los productos procedentes de su degradación.
- 11.3.3. Ser determinados en productos que se encuentren en el mismo sistema envase-tapa en el cual son comercializados.
- 11.3.4. Ser determinados en cada uno de los fármacos del medicamento.
- 11.3.5. Ser efectuados sobre todo en productos sólidos que serán reconstituídos al momento de la aplicación (tal como lo indica la etiqueta)

ta) así como también en el producto reconstituido.

11.3.6. Los resultados obtenidos de estos estudios deben registrarse y mantenerse en forma tal que pueda ser utilizada de acuerdo a los objetivos.

#### 11.4 Factores que alteran la estabilidad de los productos.

La pérdida de potencia generalmente se origina de una transformación química, siendo las más comunes: la hidrólisis, reacciones de óxido reducción y fotólisis, para lo cual influyen los siguientes factores:

11.4.1. La presencia de otros ingredientes terapéuticos activos influyen debido a la interacción que puede existir entre ellos.

11.4.2. Factores ambientales:

1. Temperatura.- A temperaturas altas se aumenta la velocidad de reacción.
2. Luz.- La energía absorbida puede provocar reacciones químicas.
3. Humedad.- Altera sobre todo la estabilidad de formas farmacéuticas, sólidas y semisólidas.
4. Cantidad de oxígeno.- Se producen reacciones de oxidación.

La influencia de los factores anteriores predominarán de acuerdo a la forma farmacéutica de que se trate.

11.4.3. Tamaño de la partícula: puede producir aglomeraciones, y afecta la claridad de soluciones.



- 11.4.4. A un pH fuera de los límites puede existir una degradación mayor por lo que debe mantenerse dentro del margen especificado.
- 11.4.5. Propiedades de los disolventes utilizados.- Pueden existir interacciones químicas con el fármaco.
- 11.4.6. Naturaleza del envase.- Los envases tanto primarios como secundarios son capaces de provocar serias alteraciones químicas y físicas, ya que favorecen la influencia de los factores arriba enunciados.
- 11.4.7. Presencia de productos químicos que sean procedentes de una contaminación o por adición intencional de éstos.

#### 11.5 Criterios para aceptación de los niveles de la estabilidad.

Se indican a continuación las condiciones que deben mantenerse para los siguientes tipos de estabilidad.

- 11.5.1. Estabilidad Química.- Cada ingrediente activo debe retener su integridad química y la potencia señalada dentro de los límites especificados.
- 11.5.2. Estabilidad Física.- Deben conservarse las propiedades físicas originales incluyendo, aparencia, sabor, uniformidad de solución o suspensión.
- 11.5.3. Estabilidad Microbiológica.- La esterilidad debe mantenerse de acuerdo a los requisitos específicos, los agentes antimicrobianos usados deben conservar su eficacia.
- 11.5.4. Estabilidad Terapéutica.- El efecto terapéutico debe permanecer inalterado.

**11.5.5. Estabilidad Toxicológica.** - No debe ocurrir un aumento significativo de la toxicidad.

**11.6 Tipos de estudios de estabilidad.**

Existen 2 tipos de estudios de acuerdo a la forma de realizarse y son los siguientes.

**11.6.1. Estudio de estabilidad a efectuarse en productos** que han sido almacenados en el sistema envase tapa en que son comercializados, mantenidos a temperatura ambiente y realizado el análisis a intervalos de tiempo específicos y cuya duración puede ir desde 6 a 64 meses dependiendo del producto. El estudio se continúa hasta que la potencia de los fármacos cae abajo del 90% de lo indicado en etiqueta.

**11.6.2. Estudios acelerados de estabilidad se realizarán** sobre muestras del producto contenido en el sistema envase-tapa final que son sometidas a un tratamiento más riguroso que las condiciones normales de almacenamiento, como son el uso de temperatura y humedad relativas determinadas para el producto de que se trate. La duración del estudio puede ser desde algunos meses hasta que la potencia de los fármacos cae abajo del 90% de la potencia indicada en la etiqueta o hasta que se han modificado las características físicas. Se puede admitir lo siguiente.

1. Formas sólidas con fecha de caducidad de 1 año se mantienen 3 meses a 50°C ó 6 meses a 37°C.
2. Formas líquidas con fecha de caducidad de 2 -

años 3 meses a 37°C.

3. Formas sólidas.- 6 meses a 50°C ó 12 meses a 37°C.

4. Formas líquidas.- 6 meses a 37°C.

#### 11.7 Programa de estabilidad.

Debe tenerse disponible un programa escrito de estabilidad bajo el cual la información debe ser desarrollada y registrada para cada producto vendido; a fin de demostrar que el producto vendido puede mantener la pureza, potencia y características físicas aceptables; dicho programa debe indicar los siguientes datos como mínimo:

- 1.- Nombre del producto.
- 2.- Formulación con la indicación de cualquier exceso -- agregado.
- 3.- Números de Lote (s)
- 4.- Información de la fabricación.
- 5.- Potencia de (los) fármacos (s)
- 6.- Condiciones de almacenamiento.
- 7.- Tipo de envases.
- 8.- Tamaño de la muestra e intervalos de prueba basado en criterio estadístico.
- 9.- Resultados del análisis inicial, incluyendo el mínimo de análisis.
- 10.- Descripción de los métodos analíticos usados.
- 11.- Análisis subsecuentes y resultados obtenidos.
- 12.- Métodos analíticos usados para los análisis subsecuentes si son diferentes a los iniciales.
- 13.- Porcentajes de relación de la potencia sobre el resultado inicial.
- 14.- Resultados de la estabilidad física.

Los resultados obtenidos deberán registrarse en forma adecuada a fin de poder ser evaluados y utilizados convenientemente.

## COMENTARIOS

- 1.- Una vez descritos los requisitos mínimos a ser aplicados - en la fabricación, control, manejo y distribución de los - medicamentos, se advierte la importancia de cumplir con -- ellos, implantando un Sistema Integral de Garantía de Calidad, donde se reduzcan al mínimo los riesgos de que los -- productos obtenidos se encuentren fuera de las especificaciones establecidas previamente ya que se evitan errores y contratiempo que existirían si los procesos involucrados - se dejaran al azar.
  
- 2.- Se hace necesario que el control que realicen las Dependencias Gubernamentales a los establecimientos elaboradores - de medicamentos sea mayor, basado en las buenas prácticas - de fabricación.
  
- 3.- Lo anterior se reflejará en la concientización que adquiera el fabricante para lograr productos de óptima calidad - lo cual redundará en beneficio de la salud de los consumidores y por ende del país.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Avances del Control de la Calidad en la Industria Farmacéutica. IV. Conferencia Farmacéutica sobre Control de Calidad. Ponentes varios, Dirección de Control y Garantía de Calidad Syntex. San Juan del Río, Querétaro. 1978. pp. 128.
- 2.- Code Federal Regulations, Food and Drugs. Title 21, - - Part 210-211. National Archives and Record Services, US. Government Printing Office. Pág. 80-100, Washington, 1980
- 3.- Controle de Qualidade e Boas Normas de Fabricacao, Anais do III Seminario Da Industria Farmaceutica Nacional la. Ed. ABIFARMA, Serra Negra. pp. 155, Setembro 1977.
- 4.- Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salubridad y Asistencia, Sección de Compilación e Información de Leyes dependientes de la Dirección General de Asuntos Legales. pp. 48-49. México 1973.
- 5.- Control de Calidad, Capacitación y Adiestramiento. Planta Farmacéutica. Bayer de México, S.A. pp. 60. México, - 1980.
- 6.- Curso de Orientación sobre los Buenos Procedimientos de Producción de los medicamentos. Varios Ponentes. Organizado por la Dirección General de Control de Alimentos, - Bebidas y Medicamentos y la Cámara Nacional de la Industria de Laboratorios Químico Farmacéuticos. México, 1976.
- 7.- Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. Willing H.S. Tuckerman, Hitchings. S.W. Ed. Marcel Dekker Incc. - pp. 151, New York, 1975.

- 8.- **Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice.** Department of Health and Social Service for Northern Ireland.  
Department of Agriculture for Northern Ireland, pp. 52, London 1977.
- 9.- **Los Manuales de Procedimientos de las Oficinas Públicas.** Krauss, D.F. 1a. Ed. UNAM. pp. 66, México, 1968.
- 10.- **Prácticas Correctas de Fabricación de la Industria de Medicamentos,** International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA Zurich Switzerland) **Proceeding of a Symposium held in Geneva Switzerland,** pp. 393, September, 1971.
- 11.- **Prácticas Adecuadas para la Fabricación y la Inspección de la Calidad de los Medicamentos,** Actas Oficiales de la O.M.S. No. 226, 28a. Asamblea Mundial de la Salud, - Parte I, Resoluciones y Decisiones. Anexo 8. pp. 35, -- 1975.
- 12.- **Proyecto de Reglamento para el Funcionamiento y Control de Laboratorios, Droguerías, Farmacias, Boticas y Botiquines.** Secretaría de Salubridad y Asistencia, Dirección General de Control de Alimentos, Bebidas y Medicamentos. Enero de 1978.
- 13.- **Reglamento para Droguerías, Farmacias, Laboratorios y Establecimientos Similares.** Publicado en el Diario Oficial del 28 de abril de 1942.
- 14.- **Reglamento de Medicamentos y Productos que se les Equiparan,** Publicado en el Diario Oficial del 10. de Marzo de 1960.

- 15.- Reglamento de Establecimientos Industriales dedicados a la Fabricación de Materias Primas para la Elaboración de Medicamentos y de Laboratorios o Fábricas de medicamentos, Publicado en el Diario Oficial del 5 de enero de 1982. México, D.F.
- 16.- Requisitos Mínimos de las Instalaciones y Producción de la Industria Farmacéutica, Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial, México, 1979.
- 17.- Standard for Manufacture, Control and Distribution of Drugs, Specifications Board Official Normes, Canadian Governmente Specifications Board. pp. 1-10. Ottawa. Ontario, Canadá, 1975.
- 18.- Diseño de un manual de procedimientos aplicando las buenas prácticas de manufactura en las áreas de fabricación de una industria Farmacéutica. Arias Espinoza José Luis y García Libien Héctor. Tesis. Fac. de Química. UNAM, México, 1980. 179 pp.

#### BIBLIOGRAFIA DE FUENTES NO ESPECIFICADAS.

- 1.- Manual de Funciones de Producción. Notas (s/a) (s/d) (s/f).
- 2.- Partículas en las Soluciones Parenterales. Notas. Marzo, 1979. (s/a) (s/e).
- 3.- Pruebas de Esterilidad. Notas, Marzo de 1970. (s/a) (s/e)