

20
29.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“ANALISIS COMPARATIVO DE LA REGU-
LACION SANITARIA DE LA FDA-SSA
(NOM-059) PARA BUENAS PRACTICAS
DE MANUFACTURA DE MEDICAMENTOS”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A

CLAUDIA IVETTE CARDONA CARLIN



MEXICO, D. F.

1998

259352

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Prof. CARDENAS GUTIERREZ JOSE MANUEL.

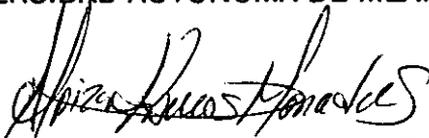
Vocal: Prof. GONZALES MONZON NORMA TRINIDAD.

Secretario: Prof. ALPIZAR RAMOS MARIA DEL SOCORRO.

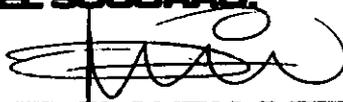
1er. suplente: Prof. RODRIGUEZ SAENZ RICARDO.

2o. suplente: Prof. GARCIA OLIVARES FRANCISCO.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO.



**ASESOR: GFB. ALPIZAR RAMOS
MARIA DEL SOCORRO.**



**SUSTENTANTE: CLAUDIA IVETTE
CARDONA CARLÍN.**

Gracias a Dios:

A ti mi padre por permitirme llegar a éste momento tan importante de mi vida.

A mi padre: Jose

Gracias por el apoyo, amor y comprensión que me has brindado durante éstos años de estudio.

Pero principalmete por tener en ti a un ejemplo a seguir.

A mi madre: Sara

Gracias por tu amor incondicional, ternura, paciencia y compañía.

Por los años que me has dedicado llenos de ilusión.

A mis hermanos: Nayeli, Mactzil y Alejandro.

A mis abuelos por su cariño que me diéron de pequeña, en especial a mi abuela Piedad.

A mis tios y tias por su cariño.

A mis primos por compartir este trabajo conmigo.

A mis amigos de toda la vida.

A mi Universidad, por brindarme la oportunidad de llegar a ser profesionista

A mi asesor QFB. Ma. del Socorro Apizar por su apoyo en la realización de este trabajo y en mi desarrollo profesional.

A mis asesores por la revisión del trabajo

Y a todos los que comparten conmigo este triunfo.

SISTEMA DE CALIDAD:

“Un sistema de calidad, no es mas efectivo que la gente que dirige y conduce las actividades del sistema de calidad”

Introducción a la reunión anual de la FDA, relativa a CGMP's, Noviembre de 1993.

INDÍCE.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN.....1

CAPÍTULO II

OBJETIVOS.....12

CAPÍTULO III

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....14

CAPÍTULO IV.

DEFINICIONES.....15

CAPÍTULO V.

SISTEMA DE DOCUMENTACIÓN.....18

CAPÍTULO VI.

ORGANIZACIÓN Y PERSONAL.....27

CAPÍTULO VII.

INSTALACIONES.....37

CAPÍTULO VIII.

EQUIPO.....40

CAPÍTULO IX.

CONTROL DE MATERIAS PRIMAS Y
MATERIALES DE EMPAQUE.....43

CAPÍTULO X.

CONTROL DE LA FABRICACIÓN.....47

CAPÍTULO XI.

CONTROL DEL LABORATORIO ANALÍTICO.....54

CAPÍTULO XII.

CONTROL DEL ACONDICIONAMIENTO.....58

CAPÍTULO XIII.

CONTROL DE LA DISTRIBUCIÓN..... 64

CAPÍTULO XIV.

QUEJAS.....66

CAPÍTULO XV.

CONTROL DE RECUPERACIÓN Y
PRODUCTO DEVUELTO.....69

CAPÍTULO XVI.

CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN.....73

CAPÍTULO XVII.

MAQUILAS.....76

CAPÍTULO XVIII.

DISPOSICIÓN FINAL DE RESÍDUOS.....78

CAPÍTULO XIX.

VALIDACIÓN.....79

CAPÍTULO XX.

NORMALIZACIÓN..... 95

ANÁLISIS DE RESULTADOS.....118

BLOGRAFÍA.....126

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Analizar los requisitos mínimos establecidos en las Buenas Prácticas de Manufactura para los medicamentos.
- Realizar un análisis comparativo de los requerimientos mínimos establecidos por las regulaciones sanitarias para la manufactura de medicamentos en México de acuerdo al proyecto de Norma Oficial Mexicana (NOM-059), así como la Guía Azul del CIPAM de Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAM's) y la regulación de Estados Unidos "Good Manufacturing Practices" (CGMP's).

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

En la actualidad es de gran importancia mantenerse actualizado en relación a los sistemas de normalización ya que de ello depende no solo ampliar un negocio sino permanecer en el mercado, si hablamos de medicamentos, sabemos que en general la normalización es un tanto similar en los diferentes sistemas de regulación, sin embargo existen diferencias mismas que deben conocerse, es por esto que el análisis comparativo de las regulaciones sanitarias para la manufactura de medicamentos, en México y las existentes en Estados Unidos: Proyecto de Norma Oficial Mexicana No.59 (NOM-059), Good Manufacturing Practices (CGMP's) y Guía azul de CIPAM de Prácticas adecuadas de manufactura (PAM's) .

I. INTRODUCCION.

La salud es un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo social de la comunidad, por tanto es importante establecer los requisitos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación de los medicamentos.

De acuerdo a la importancia que tiene la manufactura de medicamentos, la Industria Farmacéutica debe contar con regulaciones sanitarias bien establecidas.

Las regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos para la Food and Drug Administration (FDA) están definidas en la sección 58 del capítulo 21 del CFR (CGMP's).

En México la guía azul del CIPAM es una guía de recomendaciones con los requerimientos mínimos que se siguen en un laboratorio farmacéutico para la manufactura de medicamentos en México.

NOM-059 constituye un proyecto de norma de carácter y observancia obligatoria para las organizaciones involucradas en la manufactura de medicamentos, así a su vez constituye una serie de requerimientos mínimos en la manufactura de medicamentos para poder asegurar la calidad de cualquier producto farmacéutico.

NOM-059 es una de las normas más importantes en proceso de revisión para el sector farmacéutico y el sector salud.

INTRODUCCION.**ANTECEDENTES.**

El propósito de las Buenas Prácticas de Manufactura, es asegurar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan durante su período de vida útil su acción farmacológica, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso y así lograr que estos lleguen al consumidor con características de calidad con que fueron diseñados.

En Estados Unidos en el año de 1978 se publica un documento que describe las Prácticas de Calidad para el manejo de Productos Farmacéuticos. A partir de este momento ocurren una serie de cambios en las Buenas Prácticas de Fabricación dentro de la Industria Farmacéutica.

El propósito de este documento fué analizar las Buenas Prácticas de Manufactura para poder asegurar la calidad de cualquier producto farmacéutico y analizar como se deben aplicar en la Industria Farmacéutica, asegurando que los productos farmacéuticos cumplan con características de pureza, identidad, seguridad y calidad.

A partir de este momento aparecen otros sistemas de calidad como son:

- .Total Quality Management (TQM).
- .ISO 9001 Quality Systems.

Prácticas Adecuadas de Manufactura (CIPAM)

En México en el año de 1983 se emite por primera vez la "Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura en la Industria Farmacéutica". Esta primera edición publicada por el CIPAM, comprende principios generales de calidad de los medicamentos, se establece que la calidad de los productos es construída a lo largo del proceso de manufactura, asegurandose así la reproducción fiel del producto diseñado originalmente.

En Octubre 1986 se publica la segunda edición de la guía de las Prácticas Adecuadas de Manufactura, la cuál considera en forma más amplia a lo que a las Prácticas Adecuadas de Manufactura se refiere.

La importancia que reviste el que México posea un documento ampliamente reconocido en torno a las Buenas Prácticas de Manufactura se ha visto reforzada por el interes de todos los sectores interesados, desde los profesionistas y estudiosos de las Ciencias Farmacéuticas, hasta el Sector Salud y la Industria Farmacéutica, que en forma institucional han respaldado la edición y promoción de la tercera edición a la Guía de Prácticas adecuadas de Manufactura Farmacéutica.

Esta última edición publicada en Octubre de 1989 ha contribuido al desarrollo de la Industria Farmacéutica en México.

Las Buenas Prácticas de Manufactura generalmente las encontramos expresadas a través de PNO's o PEO's.

Los auditores de la Secretaría de Salud tienen la responsabilidad de inspeccionar las instalaciones, equipos, registros, así como todo lo referente a la fabricación de medicamentos dentro de la Industria Farmacéutica.

FDA.

La Food and Drug Administration (FDA) establece los requerimientos necesarios y actualizados para la manufactura de medicamentos los cuales se describen en las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP's). La actualización de esta regulación permitió clasificar adecuadamente el control de calidad tanto en la manufactura como en los requerimientos en cuanto a la documentación, asegurando que las regulaciones comprenden integralmente las CGMP's.

La FDA establece los requerimientos mínimos para la manufactura de productos farmacéuticos dentro del título 58 en la parte 21 del CFR.

Las CGMP's (Buenas Prácticas de Manufactura) las cuáles incluyen los métodos, controles, proceso de Manufactura, procesos de Acondicionamiento para asegurar que los medicamentos cumplan con sus características de identidad, pureza, seguridad y calidad para los que fueron diseñados.

La falta de cumplimiento con algún requerimiento de esta regulación en el proceso de manufactura, el proceso de acondicionamiento y el proceso de almacenamiento se considerará que el producto ha sido adulterado por tanto cualquier persona que sea responsable con el cumplimiento de estas requerimientos estará sujeto a acciones regulatorias.

NOM-SSA1-059.

En Julio de 1994 se integró el anteproyecto de norma (NOM-059) en 24 capítulos.

En Agosto de 1995 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el anteproyecto de NOM-059.

El 24 de Noviembre de 1995 se publica en el Diario Oficial de la Federación el proyecto, constando de 27 capítulos.

Posterior a la aparición del proyecto de norma NOM-059; se recibieron comentarios de las siguientes instancias:

Grupo Warner Lambert.

Hoechst Marion Roussel, S.A. de C.V.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cámara Nacional de la Industria de la Transformación (CANACINTRA).

Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA).

Bayer de México, S.A de C.V.

Baxter, S.A.

**Asociación Farmacéutica Mexicana.
Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos.**

La revisión del proyecto se realizó por un comité revisor el cuál está formado por:

La Camara Nacional de la Industria Farmacéutica, Asociación Farmacéutica Mexicana, Comité Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, Universidad Nacional Autónoma de México (Facultad de Química), Asesores privados, Asesor de la Secretaría de Regulación y Fomento Sanitario, Subdirección de Farmacopea Farmacovigilancia, Dirección de Regulación Sanitaria de la Dirección General de Insumos para la Salud.

Por fin el 7 de Abril de 1997 se da a conocer la versión final del proyecto de norma NOM-059 el cuál está formado por 15 capítulos. Los criterios tomados para la realización del proyecto de norma partieron de la necesidad de adaptar los requerimientos mínimos para la fabricación de medicamentos de acuerdo a las necesidades de la Industria Farmacéutica Mexicana.

Otros criterios importantes tomados para la elaboración y autorización del proyecto fueron los siguientes:

- Darle una secuencia de acuerdo a la ruta crítica que se sigue dentro de un establecimiento de la Industria Químico Farmacéutica.**

- Contar con una norma mas general que tome en cuenta la situación que guarda la Industria Farmacéutica nacional actual.
- Hacerla mas práctica.

La Secretaria de Salud ejercerá el control sanitario de los establecimientos, empleando como marco de referencia el proyecto de Norma Oficial Mexicana (NOMSSA-059) de "Buenas Prácticas de Fabricación" para los establecimientos de la Industria Química Farmacéutica, dedicados a la fabricación de medicamentos, contituyendo este proyecto de norma la actualización en los requerimientos para la manufactura de medicamentos.

Siendo la Norma Oficial Mexicana (NOM-059) de observancia obligatoria, una vez que aparezca publicada en el Diario Oficial de la Federación.

Las Buenas Prácticas de Fabricación están indicadas como una guía de soporte para las compañías, para asegurar que los productos farmacéuticos, cumplan con expectativas conocidas de pureza, identidad, calidad y seguridad.

El siguiente trabajo es un análisis comparativo que nos permite conocer los requerimientos mínimos para la manufactura de medicamentos tanto para la Industria Farmacéutica mexicana como para la Industria Farmacéutica norteamericana, así como remarcar el impacto que tienen las Buenas Prácticas de Fabricación en la calidad de cualquier producto farmacéutico.

El primer capítulo hace un análisis comparativo en cuanto a las regulaciones sanitarias de México (BPM's y NOM-059) y Estados Unidos (FDA) .

El segundo capítulo señala la importancia de la Validación, enfatizando la trascendencia de la misma para cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación.

En el capítulo cuarto se analizan los resultados y las conclusiones obtenidas de esta revisión.

REGULACION FDA.

El 20 de Junio de 1979 la Food and Drug Administration (FDA) establece en la parte 58 del CFR en el título 21 las Buenas Prácticas de Manufactura. Estas constituye la primera de una serie de regulaciones concerniente a requerimientos desarrollados por la FDA como resultado de un programa de Bioinvestigación monitoreado.

Los resultados de este programa fueron evaluados y la conclusión de este análisis permitió publicar los requerimientos propuestos por FDA para poder asegurar un producto con alta calidad.

El título 21 partes 210 y 211 contiene lo referente a Buenas Practicas de Manufactura así como los métodos que deben ser usados, controles, facilidades para la manufactura, procesamiento, acondicionamiento y almacenamiento asegurando así que cualquier medicamento cumpla con requerimientos conocidos de pureza, potencia, seguridad y calidad de acuerdo al propósito con el que el producto fué fabricado

La parte 210 contiene lo referente a los estatutos de las GMP's , la aplicabilidad de estas así como lo referente a definiciones involucradas en la manufactura de medicamentos.

La parte 211 aplica lo correspondiente a los requerimientos mínimos actuales para los procesos de manufactura, acondicionamiento y almacenamiento de los Productos Farmacéuticos.

Los requerimientos mínimos incluidos en la sección 21 partes 210 y 211 se enfocan a la manufactura de medicamentos para uso humano y veterinario, en estas partes solo se incluye las regulaciones aplicables a medicamentos.

Los requerimientos en la parte 211 aplicarán dependiendo de la operación en la cual cualquier persona esté involucrada.

Los requerimientos incluidos en la parte 210 y 211 son los siguientes:

- ▣ CONDICIONES GENERALES.
- ▣ ORGANIZACIÓN Y PERSONAL.
- ▣ INSTALACIONES
- ▣ EQUIPO.
- ▣ CONTROL DE LA FABRICACIÓN.
- ▣ CONTROL DE RECUPERACIÓN Y PRODUCTOS
- ▣ DEVUELTOS.
- ▣ CONTROL DE ACONDICIONAMIENTO.
- ▣ ALMACENAJE Y DISTRIBUCIÓN.
- ▣ CONTROL DE LABORATORIO.
- ▣ REGISTROS Y REPORTES.
- ▣ CONTROL DE RECUPERACIÓN Y PRODUCTOS DEVUELTOS.

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN MEXICO

La Salud constituye un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo social de la comunidad, por lo que corresponde al Ejecutivo Federal a través de la Secretaría de Salud establecer los requerimientos que deben cumplirse durante el proceso de manufactura de medicamentos de Buenas Prácticas de Fabricación.

Las Buenas Prácticas de Fabricación constituyen una serie de requerimientos mínimos empleados en la manufactura de medicamentos con el fin de poder obtener un producto seguro y con calidad.

En México la guía azul del CIPAM constituye una Guía de los requerimientos empleados para la fabricación de productos farmacéuticos, siendo esta de un carácter no obligatorio.

Actualmente dos proyectos de normas de gran importancia para la Industria Farmacéutica están en proceso de revisión(NOM-059 Y NOM-060). La regulación NOM-059 permite a la Industria dar un cambio en cuanto a la manufactura de medicamentos siendo una norma para la manufactura de medicamentos en México de carácter obligatorio.

A partir de que NOM-059 sea aprobada y publicada en el Diario Oficial de la Federación esta será la única regulación obligatoria aplicable a la manufactura de medicamentos para México, quedando fuera de uso la Guía azul del CIPAM (BPM's).

Es importante saber que los requerimientos incluidos en NOM-059 fueron redactados por un grupo de expertos en el ámbito farmacéutico pensando en las necesidades y facilidades de la Industria Farmacéutica Mexicana para lograr así una regulación (NOM-059) que cubra las expectativas de la Industria Farmacéutica en México y de la Sociedad mexicana.

La Secretaría de Salud ejercera el control sanitario de los establecimientos empleando como marco de referencia la Norma Oficial Mexicana de Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

II.OBJETIVOS.

OBJETIVOS.	NOM-059	GMP's	PAM's
Observancia Obligatoria.	X	* X	-----
Requerimientos mínimos para la fabricación de medicamentos.	X	X	X
Requerimientos mínimos para productos biológicos	X	X	-----
Sistema de calidad.	X	X	X
Administración a animales (Productos Veterinarios).	-----	X	-----

NOM-059,GMP's y PAM's coinciden en:

- NOM-059, GMP's y PAM's establecen un sistema de calidad, el cual establece los requerimientos mínimos para manufactura de medicamentos.

Diferencias entre las tres regulaciones:

- CGMP's incluye el término de alcance a diferencia de las otras dos regulaciones, las cuales manejan el término de objetivo, definiendo objetivo como un fin o propósito al que se quiere llegar, mientras que alcance es posible definirlo como a quien aplicará dicha reglamentación.

- Quizas la mayor diferencia es que NOM-059 al igual que CGMP's son regulaciones de carácter obligatorio, mientras que la Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura son recomendaciones que se siguen en la manufactura de medicamentos.
- CGMP's establece dentro de las parte 600 a la parte 680 de este capítulo lo referente a productos biológicos.
- NOM-059 incluye dentro de esta misma norma los requerimientos para la manufactura de medicamentos y de productos biológicos.

*La regulación de CGMP's es de carácter obligatorio para la Industria Farmacéutica dentro de Estados Unidos, en México esta regulación se torna de carácter obligatorio para cualquier producto que se pretenda introducir dentro del mercado Estadounidense.

III.SIMBOLOS Y ABREVIATURAS.

Cuando en el documento se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación.
PAM's	Buenas Prácticas de Manufactura (Guía azul del CIPAM edición No.3 1989)
FDA	Food and Drug Administration.
GMP's	Good Manufacturing Practices (Buenas Prácticas de Manufactura).
DGCIS	Dirección General de Control de Insumos para la Salud.
FEUM	Farmacopéa de los Estados Unidos Mexicanos.
LNSP	Laboratorio Nacional de Salud Pública.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PNO's	Procedimientos normalizados de operación.
PEPS	Primeras entradas-primeras salidas.
PPM.	Partes por millón.
SSA.	Secretaría de Salud.
UFM	Unidades formadoras de colonias.

Diferencias de NOM-059 en relación con CGMP's y PAM's:

Solamente la regulación NOM-059 incluye dentro de su regulación símbolos y abreviaturas, las cuales se mencionan anteriormente.

IV. DEFINICIONES.

REGULACIONES INVOLUCRADAS.	DEFINICIONES CONTENIDAS.
PAM'S=CGMP's=NOM-059	Ingrediente Activo. Lote. Número de Lote. Producto terminado. Rendimiento Teórico.
NOM-059=CGMP's	Fármaco Lote Rendimiento Teórico
CGPM's=PAM's	Excipiente Potencia Rendimiento Actual

DEFINICIONES.

REGULACIONES INVOLUCRADAS	DEFINICIONES CONTENIDAS
NOM-059=PAM's	Acondicionamiento Concentración Contaminación Contaminación Cruzada Cuarentena Envase Primario Envase Secundario Especificación Fabricación Fármaco Lote Materia Prima Medicamento No. de Lote Producto a Granel Producto Terminado Pureza Rendimiento Final Rendimiento Teórico Validación.

Diferencias entre NOM-059, CGMP's y PAM's:

- PAM's y NOM-059 tienen 20 definiciones en común.
- La regulación de PAM's incluyen el término de Prácticas Adecuadas de Manufactura, mientras que en las regulaciones CGMP's y NOM-059 el término empleado es el de Buenas Prácticas de Fabricación.
- La regulación de CGMP's incluye dentro de su regulación la definición de "proceso de manufactura" (publicación en Federal Register 3 de mayo de 1996).

V.SISTEMA DE DOCUMENTACION.

La documentación es de vital importancia. Uno de sus propósitos es reducir el riesgo de error inherente al manejo de la información mediante comunicación verbal, constituye a su vez una herramienta de ayuda esencial en la investigación de la variabilidad de los procesos. Por ello es de suma importancia mantener actualizados y ordenados todos los documentos existentes en un establecimiento.

REGISTROS.

DOCUMENTOS.	NOM-059	CGMP's	PAM'S
Manual de Garantía de calidad.	---	---	X
Orden Maestra de Producción.	X	X	X
Orden Maestra de Acondicionamiento.	X	X	X
Expediente Maestro para cada Producto.	X	X	X
Especificaciones de Materias Primas.	X	X	X
Especificaciones de Materiales de Acondicionamiento.	X	X	X
Procedimientos para la operación limpieza, calibración y mantenimiento preventivo del equipo.	X	X	X
Registro de Distribución.	X	X	X
Registro de Quejas.	X	X	X
Revisión del Registro de Producción.	*---	X	*---

REGISTROS

DOCUMENTOS.	NOM-059	CGMP's	PAM's
Registro General de Control de Materias Primas y Materiales de empaque.	X	X	X
Orden de Fabricación y documentos complementarios.	X	X	X
Orden de Acondicionamiento y documentos complementarios	X	X	X
Bitácora de trabajo para cada área y equipo.	---	**X	X
Registro de Devoluciones.	X	X	X
Registros de Humedad y Temperatura.	X	X	X

Las tres regulaciones coinciden en:

- Tener documentos maestros para las operaciones de producción y acondicionamiento.
- Se debe contar con especificaciones para las materias primas y materiales de acondicionamiento.
- Los documentos deben ser emitidos a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error.

- Todos los documentos relacionados con la fabricación, acondicionamiento, distribución, almacenamiento y control deberán ser revisados y aprobados por la Unidad de Control de Calidad de acuerdo a PNO's antes de ser liberados o distribuidos.
- **El expediente maestro incluirá:**
 - Orden de Producción revisada y verificada.
 - Orden de Acondicionamiento revisada y verificada.
 - Resultados analíticos en sus distintas etapas, que avale que las materias primas, materiales de acondicionamiento y producto terminado cumplen con especificaciones.
- **Orden de Fabricación incluirá:**
 - Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.
 - Relación completa de los componentes que intervienen en la elaboración del producto, detallando parámetros críticos, equipo principal y precauciones a seguir.
 - Indicación de los rendimientos máximos y mínimos.
 - Instrucciones completas para la elaboración del producto, detallando parámetros críticos, equipo principal y precauciones a seguir.

- **La Orden de Acondicionamiento debe incluir:**

- Relación completa de los materiales para el acondicionamiento, incluyendo clave, nombre y cantidad.

- Especificaciones del producto.

- Se debe contar con especificaciones para materias primas, materiales de acondicionamiento y para el producto.
- Debe existir un sistema de revisión y actualización periódica de lo procedimientos.
- El tiempo de retención de los documentos relacionados con la fabricación, acondicionamiento, distribución y almacenamiento de los productos farmacéuticos con fecha de caducidad debe ser de un año.
- Cualquier componente utilizado en la fabricación que no cumpla con especificaciones debe ser investigado, y esta investigación debe ser registrada.
- El equipo principal utilizado en la manufactura debe identificarse.
- Debe contarse con registros de Distribución.
- Debe contarse con registros de Quejas.
- Debe contarse con registros de Devoluciones.

- **Se debe contar con PNO's para el manejo de Quejas el cuál debe incluir:**
 - Motivo de la queja.
 - La revisión de las muestras y datos de las queja.
 - Las investigaciones que se efectúen en el mercado para evaluar la queja.
 - Determinación de las posibles acciones correctivas.
 - Determinación de la responsabilidad sila hubiéra.
- Debe existir PNO's para la limpieza y operación del equipo.
- Debe existir registros de desviaciones.
- Debe existir un sistema que permita la revisión, distribución y cualquier modificación o cancelación de un documento maestro, el sistema incluirá el personal involucrado definiendo las responsabilidades en la compañía para asegurar la distribución de los documentos actualizados y el retiro de los obsoletos.

Las diferencias en este capítulo son las siguientes:

- PAM's y NOM-059 indican que los documentos serán escritos en forma clara y empleando un vocabulario sencillo, indicando el tipo de naturaleza, propósito o uso de documento con un contenido tal que permita su fácil comprensión.
- NOM-059 establece que los documentos deben ser escritos en español.
- CGMP's indica que los documentos se conservarán como originales, copias fieles , fotocopias, microfilms, microfichas o algún método de reproducción exacto. Además indica que donde se lleve a cabo la reducción de los documentos como son los microfilms, el equipo de fotocopiado debe estar al acceso de personal solamente autorizado.
- CGMP's indica que la disposición de cualquier documento es solo para personal autorizado.
- PAM's marca en cuanto al tiempo de retención de documentos es de 5 años para productos sin fecha de caducidad
- CGMP's indica que el tiempo de retención para los documentos es de al menos un año para productos con fecha de caducidad, y para los productos OTC será de tres años después de su distribución.
- NOM-059 marca que los registros y documentos deben ser archivados por un tiempo de cinco años después de la modificación, cancelación o sustitución de algún documento maestro.

- PAM's y NOM-059 coinciden con CGMP's en que los procedimientos deben ser evaluados, sin embargo solo CGMP's indica que los procedimientos se deben evaluar por lo menos anualmente para poder detectar necesidades de cambio en las especificaciones, manufactura o procedimientos de control para cada producto farmacéutico.
- NOM-59 incluye descripciones dentro del expediente maestro como fórmula cualitativa-cuantitativa.
- CGMP's el cual describe dentro del mismo capítulo lo referente al expediente maestro de Producción y el expediente maestro de Acondicionamiento.
- En relación a la Orden maestra de Producción PAM's a diferencia de las otras regulaciones incluye PNO's de lavado de equipo y de ser necesario la esterilización del equipo y envase primario.
- PAM's maneja el término de instrucciones, mientras que NOM-059 y CGMP's manejan el término de PNO's.
- En cuanto a la Orden Maestra de Acondicionamiento PAM's y CGMP's anexan precauciones e instrucciones de como registrar la inspección y toma de muestra.
- PAM's es la única regulación en señalar la existencia del Manual de Garantía de Calidad.
- NOM-059 Y PAM's indican los documentos legales con los que debe contar un establecimiento farmacéutico.

- PAM's indica que si se realizan operaciones de calibración en algún equipo, estas se deben registrar en la bitácora del equipo correspondiente.
- CGMP's indica que si algún componente utilizado en la fabricación no cumple con especificaciones, la investigación debe extenderse a otros lotes del mismo producto o a otros productos que pudieran haber estado asociados con la especificación no cumplida.
- CGMP's incluye que los registros de producción y control deben incluir inspección de las áreas de acondicionamiento y etiquetado antes y después.
- PAM's y NOM-059 indican que los documentos destinados al registro de datos durante el proceso, deben ser diseñados con espacio suficiente para los datos a registrarse.
- PAM's remarca que las modificaciones o cancelaciones de documentos maestros se realizaraán por personal autorizado.
- PAM's y NOM-059 indican dentro de sus regulaciones que las especificaciones para materia prima serán en base a lo que determine la empresa o en base a alguna referencia.
- PAM's indica que también las especificaciones para materiales de acondicionamiento serán las que determine la empresa y satisfagan la regulación vigente.
- Solo PAM's describe ampliamente el contenido de la Orden de Fabricación y la Orden de Acondicionamiento con los documentos complementarios correspondientes.

- CGMP's indica que las actividades de rutina para el mantenimiento del equipo como son lubricación y ajustes; no necesitan ser detalladas en un PNO.
- CGMP's y PAM's indican el uso de bitácoras para el equipo y deben incluir la fecha, producto, número de lote de cada producto procesado, y la identificación del supervisor.
- CGMP's y NOM-059 indican que cuando el equipo interviene directamente en la fabricación, los registros de limpieza, mantenimiento y uso de equipo deben ser incluidos en el expediente maestro de cada producto.
- CGMP's indica que el uso de bitácoras debe ser llevando un orden cronológico.
- CGMP's indica que la persona que realizó la limpieza y mantenimiento de equipo debe firmar o colocar sus iniciales indicando que el trabajo fué realizado.
- CGMP's y PAM's indican que el sistema de evaluación de documentos debe ser tanto para los productos con o sin desviaciones.
- CGMP's y PAM's indican que el sistema de evaluación de documentos es en base a PNO's.
- CGMP's y PAM's coinciden en que el tiempo de retención de los registros involucrados en la producción, acondicionamiento, control y distribución debe ser de cinco años para productos sin fecha de caducidad.

VI. ORGANIZACION Y PERSONAL

Las regulaciones en este capítulo se enfocan a la organización y personal que labora en una planta de la Industria Farmacéutica :

Una diferencia importante es que NOM-059 separa el capítulo de Organización y Personal en dos capítulos diferentes esto a diferencia de las otras dos regulaciones, pero para fines de esta comparación los analizaremos juntos.

ESPECIFICACIONES.	NOM-059	CGMP's	PAM's
Audidores.	-----	X	X
Organización.	X	*X	X
Distribución de Responsabilidades.	X	X	X
Capacitación y entrenamiento.	X	X	X
Higiene	X	X	X
Salud.	X	X	X

De acuerdo a lo descrito anteriormente, los tres marcos de referencia regulatoria que estamos analizando (NOM-059, PAM's y CGMP's) coinciden en :

La importancia de la distribución de responsabilidades tanto para el área de producción como para el área de control de calidad; evitando conflictos entre el personal que labora dentro de estas áreas.

Las tres regulaciones consideran como puntos importantes para el personal.

- La capacitación y entrenamiento del personal involucrado en la manufactura de medicamentos debe estar enfocado en relación al conocimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, a la actividad desorallada dentro de la Industria Farmacéutica y a los procedimientos escritos que tengan relación con el área en la cuál será desarrollada la actividad.
- El personal que labore en la manufactura de productos farmacéuticos deberá llevar ropa limpia y confortable, diseñada para evitar la contaminación del producto.
- El personal involucrado en la manufactura observará buenos hábitos de higiene y salud.
- El personal responsable de la supervisión en la manufactura, empaque o almacenamiento deberá tener un entrenamiento y experiencia o bien ambos para poder realizar cualquier actividad involucrada en la supervisión de la manufactura de medicamentos.
- Las tres regulaciones coinciden en que la Unidad de Control de Calidad tendrá la autoridad de aprobar o rechazar cualquier producto, componente, etiqueta o contenedor involucrado en la manufactura de cualquier medicamento.
- Debe existir el número adecuado de personal calificado para realizar y supervisar la manufactura, proceso, acondicionamiento y almacenamiento del producto.

- Debe evitarse la entrada a las áreas de fabricación al personal que padezca infecciones, enfermedades contagiosas o lesiones abiertas.

Las diferencias entre las tres regulaciones son las siguientes:

- PAM's acentúa la atención especial al entrenamiento de personas que trabajen en áreas estériles o con materiales peligrosos.
- NOM-059 remarca la importancia de PNO's para disposición final de indumentaria desechable, y para el lavado de la indumentaria no desechable.
- CGMP's enfatiza la importancia de la vestimenta de protección en la cara, cabeza, manos y brazos para evitar la contaminación del producto en comparación con NOM-059 Y PAM's
- CGMP's y PAM's señala la importancia de contar con Auditores en el proceso de manufactura, acondicionamiento y almacenamiento de cualquier producto farmacéutico, sin embargo enfatiza que los Auditores deberán cumplir con ciertas características como son el tener la suficiente experiencia y capacitación o bien la combinación de estos.
- En cuanto a las responsabilidades del Departamento de Producción las regulaciones de NOM-059 y PAM's las enuncian detalladamente, mientras que CGMP's tan solo indica que el personal responsable de Producción debe asegurar la calidad, seguridad, pureza, identidad del producto farmacéutico.

- NOM-059 a diferencia de PAM's no coinciden en lo concerniente a las responsabilidades del Departamento de Producción como la responsabilidad del manejo adecuado del equipo, participación en la elaboración de las especificaciones para los materiales de acuerdo a sus necesidades y en mantener la limpieza de áreas de trabajo y la higiene del personal.
- NOM-059 Y PAM's indican los requerimientos de la descripción de puesto del personal de acuerdo a la labor que desarrolla dentro de la compañía.
- Aunque la regulación de CGMP's indica que el personal debe vestir indumentaria limpia, la regulaciones NOM-059 y PAM's indica que el personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de fabricación.
- NOM-059 y PAM's indican la importancia de contar con un organigrama actualizado donde se identifique claramente que el responsable de Producción y de Control de Calidad no reporten el uno al otro.
- CGMP's dentro de este capítulo hace referencia que solo el personal autorizado por los supervisores podrá entrar a las áreas de acceso restringido.
- NOM-059 y BPM's incluyen que los responsables de producción y Garantía de Calidad tendrán estudios como mínimo de licenciatura en el área Química y/o Farmacéutica así como título y cédula profesional debidamente registrado ante las autoridades competentes. Deben contar con experiencia dentro de la Industria Farmacéutica.

- NOM-059 y PAM's describen el contenido mínimo del programa de capacitación y entrenamiento.
- CGMP's indica que el entrenamiento al personal debe ser dado por personal capacitado frecuentemente, para asegurar la capacitación del personal que está en entrenamiento.
- CGMP's indica que todo el personal debe reportar a sus supervisores de alguna condición de salud que pueda alterar la calidad del producto.

***Aunque la regulación CGMP's no incluye en su regulación la importancia de contar con un organigrama si señala la importancia de distribución de responsabilidades; y enfatiza que la Industria Farmacéutica deberá contar con una organización que le permita desarrollar cualquier actividad.**

VII. INSTALACIONES.

Las instalaciones en la Industria Farmacéutica deben cumplir con lo siguiente:

ESPECIFICACIONES.	CGMP's	PAM'S	NOM-059
Áreas de recepción.	X	X	X
Áreas de distribución	X	** ____	X
Áreas de producción	X	X	X
Áreas de Almacén y control de calidad.	X	X	X
Acabados sanitarios.	X	X	X
Aguas negras y desechos.	X	X	X
Acceso controlado.	X	* ____	* ____
Características de diseño y construcción.	X	X	X
Extracción de aire.	X	X	X
Facilidades de lavado y servicios sanitarios.	X	X	X
Identificación de áreas.	X	* ____	* ____
Filtración, calentamiento, enfriamiento de aire.	X	X	X
Localización adecuada.	X	X	X
Mantenimiento y conservación.	X	X	X

En relación a las Instalaciones las tres regulaciones en revisión coinciden en:

- Los requerimientos en cuanto al tamaño, diseño y construcción de una planta farmacéutica deben permitir un flujo eficiente de materiales, comunicación, trabajo y supervisión, evitando la contaminación de los productos farmacéuticos.
- Los requisitos de construcción y diseño deben permitir la limpieza y mantenimiento de las instalaciones en la Industria Farmacéutica.
- Las instalaciones deben asegurar la protección de los productos contra la contaminación.
- Los pisos, muros, y techos deber ser lisos y de fácil limpieza .
- Las instalaciones deben evitar la entrada a roedores, basura e insectos.
- La limpieza y el orden constituyen un factor importante.
- Las instalaciones destinadas para la residencia de animales deberán encontrarse aisladas de las áreas de fabricación.
- Las operaciones deben realizarse en áreas específicas y bien definidas.
- El tamaño de las áreas será en función a las operaciones realizadas.
- Se debe contar con un área para el laboratorio de Control de Calidad.

- Se debe contar con áreas de Producción, Acondicionamiento, Almacenamiento y Recepción de materiales bien definidas.
- Operaciones relacionadas con la fabricación, acondicionamiento, almacenamiento de penicilínicos debe realizarse en un área separada de las otras áreas de fabricación para productos farmacéuticos.
- La ventilación e iluminación será adecuada tanto para almacenes como para las diferentes áreas dentro de la organización.
- Coinciden a su vez en que las diferentes áreas contarán con espacio adecuado para impedir que se mezclen los componentes, envases de productos farmacéuticos, tapas o taponés, rotulación, materiales en proceso o productos farmacéuticos.
- Se debe contar con control de aire, polvo, humedad y temperatura cuando las áreas así lo requieran.
- Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción deben encontrarse ocultas y fuera de las instalaciones.
- Los sistemas de ventilación y extracción de aire no deben introducir contaminación a las áreas de Producción.
- Los drenajes serán de tamaño adecuado, y si están conectados directamente a una coladera deberán tener una trampa o lagún dispositivo mecánico que evite el efecto sifón.
- El acceso a las áreas de fabricación será restringido solo para personal autorizado.

- El manejo de las aguas negras y residuales será de forma segura y controlada para evitar contaminación al medio ambiente.
- Las áreas destinadas para el cambio y almacenamiento de ropa de trabajo; así como para el lavado, ducha y servicios sanitarios deben localizarse en lugares de fácil acceso, y deben contar con: lavamanos, regaderas con agua fría y caliente, migitorios e inodoro.
- Todas las áreas usadas en el proceso de fabricación, acondicionamiento, etiquetado y almacenamiento deben mantenerse limpias y en buen estado.
- Debe existir áreas de cuarentena, áreas de recepción, áreas destinadas para producto terminado, áreas de producto terminado aprobado y áreas para producto rechazado.

Las diferencias entre las tres regulaciones son las siguientes:

- PAM's describe las características de diseño y construcción mas ampliamente, detallando las uniones entre pisos, muros y techos del área de fabricación y estériles.
- Para el manejo, procesamiento y empaque de antibióticos CGMP's tan solo enfoca sus regulaciones a penicilínicos, mientras que NOM-059 y PAM's enuncian otros como son:cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos y vírales; indicando que las operaciones en relación a la manufactura, proceso, acondicionamiento se realizarán en instalaciones separadas de las otras áreas de producción.

- PAM's y CGMP's remarcan que las instalaciones deberán contar con suficiente espacio para colocar ordenadamente el equipo y prevenir mezclas entre diferentes productos, materias primas, materiales de envase y empaque.
- PAM's indica que dentro del área de recepción y cuarentena se debe contar con una sección claramente identificada para el almacenamiento de materias primas y materiales rechazados.
- PAM's y NOM-059 remarcan el contar con área de devoluciones.
- PAM's a diferencia de CGMP's y NOM-059 indica que se debe contar con área de materias primas sujetas a control especial, área de pesado, área de almacenamiento de productos inflamables, áreas especiales y almacén de graneles.
- CGMP's menciona que los sistemas de filtración de aire deben incluir prefiltros y filtros con diferente tamaño de partícula.
- NOM-059 incluye dentro de este capítulo que debe colocarse en la entrada de la empresa un rotulo donde se indique el nombre, número de autorización, cédula profesional del responsable, el nombre de la institución superior que expidió el título y el horario de su asistencia.
- CGMP's detalla los requerimientos para el área de fabricación de estériles.
- NOM-059 remarca dentro del capítulo de instalaciones que las áreas de acondicionamiento, producción y control no deben ser usadas como vías de acceso del personal.

- CGMP's incluye el control de microorganismos en las áreas, cuando así lo requiera.
- NOM-059 y CGMP's indican que en las áreas de producción donde se generen polvos, se deb contar con sistemas de recolección de polvos.
- CGMP's y PAM's indican que el suministro de agua potable debe ser el adecuado.
- CGMP's indica que el suministro de agua potable debe ser bajo presión positiva, así mismo el sistema de bombeo debe estar libre de defectos que puedan contribuir a la contaminación del producto farmacéutico.
- NOM-059 indica que las lamparas del área de producción deben estar diseñadas y construídas de tal forma que se evite la acumulación de polvo y se facilite su limpieza. Se puede colocar una película protectora lisa.
- NOM-059 indica que los servicios sanitarios deben contar con ventilación.
- PAM's y CGMP's indica que se puede contar con toallas de papel o secadores de aire .
- NOM-059 indica que si se cuenta con comedor deberá estar localizado fuera a las áreas de fabricación.
- PAM's indica que solo se utilizarán artículos de limpieza desechables y además que por razones de seguridad del producto menciona que si es necesario contar con duchas estas podrán instalarse en áreas anexas a la fabricación.

- **CGMP's indica que en los PNO's de limpieza se debe asignar responsabilidades, horarios de limpieza, equipo y materiales para uso de limpieza.**
- **CGMP's indica que se debe contar con PNO's para el uso de agentes fungicidas, insecticidas, agentes de limpieza y de sanitización de acuerdo al Federal Register.**
- **CGMP's y NOM-059 indican que las operaciones de mantenimiento de las instalaciones deben ser programadas para evitar riesgos de contaminación del producto.**
- **NOM-059 menciona la importancia de las condiciones de trabajo (temperatura, humedad, vibraciones, ruido, polvo) para no afectar al producto y a los operarios de forma directa o indirecta.**
- **PAM's indica que los almacenes deben contar con tarimas o anaqueles para evitar que los materiales o productos estén sobre el piso.**
- **PAM's y NOM-059 indican que los almacenes deben tener suficiente capacidad de acuerdo al producto a almacenar.**
- **NOM-059 además indica la importancia de las condiciones de humedad relativa y temperatura para almacenes de la Industria Farmacéutica.**
- **PAM's describe cada una de las áreas involucradas en la Industria Farmacéutica.**

- **NOM-059 al igual que PAM's describen la necesidad de identificar las tuberías y el uso de código de colores, mientras que CGMP's se ajusta a las normas para agua potable de Servicio de Salud (Subparte J del 42 CFR parte 72).**
- **NOM-059 y CGMP's describen que los baños estarán provistos de toallas de papel y secadores de aire.**

***Aunque estos requerimientos no se incluyen en este capítulo si se mencionan en el capítulo de Personal y Control de la Fabricación.**

****Aunque CGMP's no especifica en particular el contar con área de devolución, si señala la necesidad de tener áreas especiales para todas las actividades.**

VIII.EQUIPO

ESPECIFICACIONES	NOM-059	CGMP's	PAM'S
Diseño.	X	X	X
Tamaño	X	X	X
Ubicación	X	X	X
Construcción de equipo	X	X	X
Pruebas de certificación para equipo.	X	---	X
Limpieza de equipo.	X	X	X
Sanitización.	X	X	X
Mantenimiento.	X	X	X
Manejo.	---	---	X
Equipo automático mecánico o electrónico.	X	X	X
Filtros.	X	X	X

Las regulaciones NOM-059, CGMP's y PAM's coinciden en la mayoría de los requerimientos para el equipo empleado en la Industria Farmacéutica como los siguientes:

- El equipo utilizado en la manufactura de medicamentos debe ser de diseño y tamaño adecuado.
- La localización del equipo debe facilitar su operación, limpieza y mantenimiento.

- El equipo debe estar localizado de tal manera que no obstaculice los movimientos del personal minimizando así el riesgo de confusión de alguna etapa del proceso.
- Se debe llevar un registro de todas las operaciones de limpieza.
- Las sustancias requeridas para las operaciones como son lubricantes o anticongelantes no deben estar en contacto con los contenedores, envases o con el producto farmacéutico.
- La limpieza, sanitización y mantenimiento se llevará a cabo de acuerdo a procedimientos normalizados escritos.
- El equipo debe ser construido de tal forma que la superficie de contacto con los componentes, materiales en proceso o con el producto terminado no produzca alguna reacción que altere la seguridad, identidad, pureza, potencia o calidad del producto.
- El equipo y los utensilios deben limpiarse de acuerdo a un programa establecido.
- Las tres regulaciones coinciden en los requerimientos para la construcción del equipo automático, mecánico o electrónico.

Las diferencias en las reglas que deben considerarse para el equipo de acuerdo a las tres regulaciones son las siguientes:

- En cuanto a la construcción del equipo NOM-059 enfatiza a diferencia de las regulaciones PAM's y CGMP's que los tanques y tolvas deben contar con cubiertas, así como los engranes y partes móviles deben estar protegidas para evitar la contaminación del producto.

- En cuanto a los filtros solo NOM-059 introduce una descripción de acuerdo a la compatibilidad que debe de tener el filtro con la muestra, y CGMP's señala las dimensiones de porosidad que debe tener la membrana de los filtros.
- La regulación NOM-059 indica que si se utilizan prefiltros que liberen fibras, se debe posteriormente filtrar la solución a través de un filtro que retenga las fibras liberadas.
- NOM-059 contiene dentro de su regulación la importancia de que el filtro sea compatible con el producto.
- En cuanto a los filtros utilizados para la manufactura de medicamentos CGMP's enuncia que en el caso de requerirse filtros adicionales deben tener un tamaño de poro máximo de 0.45 micras.
- En cuanto al uso de filtros de asbesto con o sin el subsecuente uso de otro filtro la regulación de CGMP's nos marca que será de acuerdo a la aprobación de la FDA, esto se evaluará en base a la posible alteración de la calidad del producto.
- En cuanto al equipo automático y electrónico CGMP's nos indica que es posible contar con un respaldo de archivos o datos de como realizar cálculos para corrección de datos analíticos y para su eliminación posteriormente por medio de un proceso automático.
- PAM's señala que el manejo del equipo debe ser de forma adecuada a diferencia de NOM-059 y CGMP's .
- PAM's enuncia la importancia de la confiabilidad de los resultados, mediante la certificación y desempeño adecuado del equipo.

IX. CONTROL DE MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE.

ESPECIFICACIONES.	NOM-059	CGMP's	PAM's
Requerimientos generales. a)PNO's b)Identificación.	X	X	X
Recepción y almacenamiento.	X	X	X
Muestreo.	X	X	X
Muestras de retención	X	X	X
Análisis de materias primas.	X	X	X
Evaluación de materiales	X	X	X
Uso de materiales de empaque o envase	X	X	X
Envases primarios.	X	X	X
Reanálisis de materias primas.	X	X	X
Materiales rechazados.	X	X	X

Las tres regulaciones coinciden en los siguientes puntos:

- Se especificarán y explicarán claramente por escrito los procedimientos a seguir para la recepción, identificación, almacenamiento, manejo muestreo y análisis, así como los criterios de aprobación o rechazo de materias primas y materiales de envase o empaque.

- Al recibir cualquier envío de materia prima o material de envase y empaque se inspeccionará visualmente el o los envases para comprobar que se encuentren debidamente identificados y que esta identificación coincida con lo especificado en la orden de compra.
- Que los recipientes sean adecuados, que se encuentren cerrados y que no presenten deterioro o daño de cualquier tipo que puedan afectar las características de calidad del material que contienen.
- Al recibir cada lote de materia prima o materiales de acondicionamiento se debe asignarles un número de lote interno.
- Todos los recipientes estarán colocados sobre tarimas que se encuentren en buen estado y estén construídas con material que facilite su limpieza y inspección.
- El manejo de los recipientes que contengan materia prima o materiales de envase o empaque se manejarán de manera que se prevenga toda posibilidad de contaminación, confusión o deterioro de los materiales.
- Las materias primas y materiales de acondicionamiento deben muestrearse y analizarse de acuerdo a PNO's.
- Las materias primas y los materiales de acondicionamiento deben estar almacenados en cuarentena hasta que hayan sido analizados o examinados posteriormente serán aprobados para su liberación.
- Las operaciones de acondicionamiento, almacenamiento, análisis o examen de las materias primas y materiales de acondicionamiento serán realizadas de acuerdo a PNO's.

- Cada lote de envase o contenedor de producto farmacéutico será retenido hasta que sean muestreados, analizados por la Unidad de Control de Calidad.
- Cualquier lote de material de acondicionamiento, materias primas o productos que no cumplan con las especificaciones preestablecidas deben ser rechazados.
- Se debe contar con un PNO para el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS).
- Las materias primas, materiales de acondicionamiento o productos rechazados deben ser identificados como tales y trasladados a una área específica para evitar su uso.
- Los materiales serán confinados, destruidos, devueltos al proveedor o reprocesados de acuerdo al dictamen final por Control de Calidad.
- El muestreo debe ser representativo y el número de envases o recipientes muestreados, así como la magnitud de cada muestra estará establecida en PNO's.
- Se debe contar con proveedores aprobados.

Diferencias entre las tres regulaciones:

- PAM'S y CGMP's describen ampliamente el procedimiento de muestreo y análisis para materias primas, pero CGMP's incluye anotar en el contenedor en que fase se encuentra la muestra.

- NOM-059 contiene dentro de su regulación la importancia de que el filtro sea compatible con el producto.
- PAM's y NOM-059 menciona mencionan dentro de este capítulo el contar con un control de fauna nociva.
- CGMP's y PAM's establecen una serie de requerimientos para los PNO's de pruebas y análisis de materiales, materiales de empaque y envase.
- NOM-059 indican que es posible aceptar un certificado de análisis del proveedor, siempre y cuando sea un proveedor aprobado.

CONTROL DE LA FABRICACION.

ESPECIFICACIONES	NOM-059	CGMP's	PAM's
Procedimientos escritos.	X	X	X
Orden de producción.	X	X	X
Control de Desviaciones	X	X	X
Pesado y surtido de materias primas.	X	X	X
Cálculo del rendimiento	X	X	X
Identificación del equipo	X	X	X
Controles en proceso.	X	X	X
Pruebas a los materiales de acondicionamiento.	X	X	X
Limitaciones de tiempo en el proceso de fabricación.	----	X	----
Control de la contaminación	X	X	X
Reprocesos.	X	X	X
Control de las áreas de fabricación.	X	X	X
Verificación de la orden de producción.	X	X	X

Las tres regulaciones coinciden en lo siguiente:

- Debe existir un procedimiento de fabricación, y este debe asegurar la reproducibilidad de las técnicas y operaciones empleadas en la obtención de productos para que cumplan con especificaciones establecidas.

- Cada lote se controlará mediante una Orden de Producción.
- La Orden de Fabricación será revisada por personal autorizado.
- Los responsables de producción y del área de de Calidad deberán revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la Orden de Producción, y definir acciones correctivas.
- Todas las operaciones deben realizarse de acuerdo a la Orden de Fabricación y deben ser registradas al momento.
- Se debe contar con parámetros y controles en proceso.
- Se debe contar con PNO's que describan métodos de análisis para materiales en proceso de cada lote.
- Los resultados de las pruebas analíticas efectuadas a productos en proceso deberán quedar registradas y anexadas a la documentación de cada lote.
- **En cuanto al pesado y surtido de materias primas.**
 - El manejo se debe realizar por personal autorizado.
 - El pesado de materias primas debe ser supervisado.
- La adición de cada materia prima al lote respectivo será verificada por una segunda persona.

- Debe de asegurarse que los materiales surtidos fueron aprobados por la Unidad de Control de Calidad.
- Los rendimientos finales así como cualquier otro rendimiento intermedio, será registrado y comparado con el rendimiento teórico.

Antes de iniciar la producción se debe de tomar en cuenta.

1.-La autorización del uso de área, así como previa verificación y documentación.

2.-Se debe contar con equipo y áreas limpias e identificadas.

Las principales diferencias son las siguientes.

- CGMP's describe la importancia de contar con limitaciones de tiempo en el proceso de producción, mientras que NOM-059 toca este punto pero para fabricación de productos estériles..
- CGMP's indica dentro de su regulación que cualquier lote debe ser formulado y fabricado para obtener un producto con no menos del 100% del ingrediente activo marcado en la etiqueta o lo establecido.
- CGMP's indica que además de cualquier cambio a la Orden de Producción debe ser revisado y aprobado por la Unidad de Control, este cambio debe ser fechado.
- PAM's y NOM-059 indican que antes de iniciar la producción se debe verificar que el equipo esté limpio e identificado.

- PAM's indica que el uso de área debe ser de acuerdo a PNO's.
- PAM's y NOM-059 coinciden en que el responsable del proceso verificará que el personal que intervenga en la fabricación use la indumentaria y los equipos de seguridad requeridos, y que estos se encuentren limpios.
- PAM's y NOM-059 indican que la Orden de Producción correspondiente debe estar a la vista del supervisor, pero además NOM-059 indica que la Orden de Producción debe estar a la vista del personal que realiza el proceso de producción.
- PAM's señala que para el pesado de los materiales se emplearán recipientes limpios, adecuados y correctamente identificados.
- NOM-059 indica que el orden de producción se indica que las operaciones deben ser supervisadas.
- **CGMP's enuncia algunos controles en proceso como:**
 - a) Variación de peso de tabletas o capsulas.
 - b) Tiempo de desintegración.
 - c) Adecuación de mezclado por asegurar uniformidad y homogeneidad.
 - d) Tiempo y rango de Disolución.
 - e) Claridad y pH de la solución.
- Además CGMP's indica que la validación de especificaciones en proceso para cada característica será consistente con las especificaciones para el producto farmacéutico final.
- CGMP's indica que el cálculo de rendimiento debe ser realizado por una persona independiente a la que verifique los rendimientos.

- **En cuanto al pesado y surtido de materias primas las diferencias son las siguientes:**

-NOM-059 y CGMP's indican que se deben cancelar los envases vacíos, pero CGMP's indica que si el componente es removido del contenedor original a otro. El contenedor nuevo debe incluir el código o número de lote, número de recipientes, peso o medida del nuevo contenedor, lote al cual el componente fué adicionado.

-NOM-059 indica que se debe incluir en el procedimiento el tipo de indumentaria que debe llevar el personal en función de las características de materia prima y del área.

-NOM-059 indica que cada envase de materia prima o paquete de material de acondicionamiento debe estar identificado con: nombre, cantidad, lote interno, nombre y lote del producto en que será utilizado.

- NOM-059 incluye consideraciones por separado para el control de la producción de medicamentos.
- NOM-059 indica que se debe tomar medidas para la contaminación cruzada.
- NOM-059 indica que deben existir PNO's que aseguren la separación e identificación de los productos que existen la mezcla, confusión o contaminación cruzada.
- CGMP's y PAM's indican que todos los recipientes empleados en la fabricación; así como el equipo y el área de trabajo deberán permanecer identificados a lo largo del proceso, indicando cuando sea necesario la fase de proceso en la que se encuentra.

- PAM's además anexa que los recipientes se identificarán con nombre del producto y número de lote para el equipo principal.
- CGMP's indica que en los casos donde el equipo solo se utilice un equipo que sea particular y el único que pueda identificar con su nombre en lugar de identificarlo con un número o código.
- PAM's integridad de los recipientes que contengan las materias primas.
- PAM's indica que los contenedores de materia prima deben incluir fecha de caducidad cuando proceda, fecha de reanálisis.
- PAM's anexa el control de acceso para el personal a áreas restringidas y el acceso a áreas fabricación de productos B-lactámicos.
- NOM-059 y PAM's enfatiza que la orden de producción debe estar a la vista del personal involucrado en el proceso.
- También NOM-059 Y PAM's señalan la importancia del rendimiento intermedio en el Control de la Producción.
- PAM's y NOM-059 mencionan que el responsable del proceso debe verificar que los componentes hayan sido liberados por la unidad de Control de Calidad, los contenedores estén bien identificados, y que cada adición de materia prima sea verificada por una segunda persona.
- En cuanto a la identificación del equipo utilizado en la fabricación CGMP's indica que es posible utilizar el nombre del equipo en lugar del número o código en caso de que sea un tipo particular de equipo para la fabricación de medicamentos.

- En cuanto a los reprocesos PAM's indica que deben ser manejados de acuerdo a regulaciones vigentes.
- CGMP's describe cada una de las pruebas a realizarse durante el proceso.
- CGMP's remarca que cada lote debe ser fabricado para obtener no menos que el 100 % del principio activo marcado en la etiqueta.
- PAM's incluye que en el pesado y surtido de materiales se verificará la fecha de caducidad del material cuando proceda y la fecha de reanálisis.
- CGMP's indica que si un componente es removido de su contenedor original o a otro nuevo este debe ser identificado con:
 - Nombre y código del material.
 - Peso en el nuevo contenedor.
 - Lote del cuál el componente fué surtido, incluyendo el nombre del producto, potencia y número de lote.
- PAM's y CGMP's coinciden en que las personas que lleven acabo las operaciones de pesado y surtido de materias primas verificarán la identificación e integridad de los recipientes que contengan las materias primas; así como el número de lote o control interno del material.

XI. CONTROL DEL LABORATORIO ANALÍTICO.

ESPECIFICACIONES.	NOM-059	PAM's	CGMP's
Procedimientos de análisis de materias primas, materiales de acondicionamiento y de productos terminado.	X	X	X
Evaluación de los componenetes involucrados en fabricación.	X	X	X
PNO's para el muestreo de materia prima producto a granel materiales de acondicionamiento.	X	X	X
Validación de métodos analíticos.	X	X	X
Programa de calibración de instrumentos de medición	X	X	X
Muestras de retención-	X	X	X
PNO's para mantenimiento de equipo.	X	X	X
PNO's para limpieza de equipo	X	X	X

Las tres regulaciones coinciden en lo siguiente:

- Se debe contar con especificaciones escritas para la evaluación de cada lote de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado.
- Se debe contar con PNO's para el muestreo de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado.
- Se debe contar con métodos de análisis válidos para producto a granel, producto terminado y materia prima.
- Se debe contar con métodos de prueba para el material de acondicionamiento.
- Se debe contar con un programa de calibración de instrumentos de medición.
- Se deben realizar estudios de estabilidad.
- Se debe contar con muestras de retención de las materias primas y productos terminados de acuerdo a PNO's establecidos.
- Se debe contar con instalaciones necesarias para realizar las pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas requeridas.
- Cualquier desviación a los PNO's, estándares, procedimientos de muestreo, métodos de análisis o algún otro control de laboratorio debe ser justificado.

Diferencias entre las tres regulaciones:

- CGMP's indica en cuanto al PNO correspondiente a la calibración de instrumentos de medición que se debe incluir: intervalos acordados y establecidos, horarios, límites de exactitud y precisión y instrucciones para acciones correctivas.
- PAM's menciona nuevamente dentro de este capítulo el contar con personal que posea la experiencia para el trabajo a realizar.
- CGMP's incluye que las especificaciones deben incluir una descripción de la muestra y procedimientos de prueba.
- CGMP's remarca que el muestreo debe ser representativo y las muestras deben estar debidamente identificadas.
- NOM-059 menciona que se deben realizar los estudios de estabilidad de acuerdo a la norma NOM-073-SSAI-1993.
- CGMP's toca ampliamente el tema a lo que a pruebas o estudios de estabilidad se refiere, indicando que los resultados serán usados para señalar las apropiadas condiciones tanto de almacenamiento y indicar la correcta fecha de caducidad.
- Aunque PAM's no menciona el término de validación para métodos de análisis, si indica que estos deben ser exactos, sensibles, específicos y reproducibles.
- CGMP's remarca que si algún instrumento o aparato de medición no cuenta con especificaciones parámetros establecidos no podrá ser utilizado.

- CGMP's indica que la cantidad de muestras de retención dependerá de las necesidades del análisis; es decir se debe de contar con suficiente muestra para determinar dos veces el principio activo en la formulación.
- CGMP's y NOM-059 indican que las muestras de retención deben ser almacenadas por un año después de la fecha de caducidad.
- NOM-059 Y CGMP's remarcan la importancia de la identificación correcta de las muestras de retención.
- PAM's indica que el laboratorio de análisis debe ser dirigido por un profesional de la materia.
- CGMP's señala que las muestras de retención serán almacenadas en el mismo contenedor en el cual el producto fué vendido.
- CGMP's indica que las muestras de retención deben ser examinadas visualmente, al menos una vez al año.
- CGMP's señala tiempos de retención para muestras de productos radioactivos y productos OTC.

XIII. CONTROL DEL ACONDICIONAMIENTO.

ESPECIFICACIONES.	NOM-059	CGMP's	PAM's
Orden de acondicionamiento.	X	X	X
PNO's para las operaciones de acondicionamiento.	X	X	X
Desviaciones.	X	X	X
Identificación del producto.	X	X	X
Separación de las diferentes áreas.	X	X	X
Limpieza	X	X	X
Inspección del material de acondicionamiento.	X	X	X
Surtido de envases.	---	X	X
Control de proceso acondicionamiento.	X	X	X
Cálculos de rendimiento.	X	X	X
Destrucción de materiales remanentes.	X	X	X
Liberación de producto.	X	X	X
Almacenamiento en cuarentena.	X	X	X
Fecha de caducidad..	---	X	-----

**Los puntos que presentan en común
NOM-059=PAM's=CGMP's son:**

- Coinciden en la necesidad de contar con una orden de acondicionamiento, al igual en que se debe seguir procedimientos escritos para las diferentes actividades del acondicionamiento.
- Las actividades de recepción de material deben realizarse por personal autorizado, así como su verificación y aprobación.
- Los productos deben estar identificados a lo largo del proceso.
- Antes de iniciar el acondicionamiento se debe verificar que tanto el equipo como las áreas involucradas estén limpias y libres de materiales y/o productos.
- Debe existir áreas separadas para las actividades de acondicionamiento.
- Los controles y los resultados de las pruebas inspecciones realizadas durante el acondicionamiento
- Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se documentará el balance de los materiales y del producto.

- La devolución o destrucción del material impresos deberá documentarse.
- Debe haber registros para la segregación e identificación de los productos.
- Debe existir registros de resultados analíticos para comprobar que los productos cumplen con las especificaciones.
- El responsable de emitir dictamen de rechazo o aprobación de materiales debe ser el área de calidad.
- Los materiales impresos deben ser revisados y autorizados por personal previamente seleccionado.
- Debe existir un área específica para el almacenamiento de materiales rotulados. La rotulación de los materiales debe ser revisada y verificada por personal adecuado.
- Todos los materiales y productos que no se han liberados se mantendrán en un área de cuarentena, en espera de su aprobación para su posterior distribución.

Las diferencias entre CGMP's, NOM059 Y PAM's son:

- CGMP's incluye ampliamente los requerimientos para productos OTC.

- PAM's y NOM-059 indican que la destrucción de materiales de acondicionamiento debe documentarse en la orden de acondicionamiento.
- Dentro del capítulo de Acondicionamiento NOM-059 y PAM's incluyen en contar con un área específica para realizar esta operación, mientras que CGMP's específica la necesidad de contar con un área para el acondicionamiento pero en el capítulo de instalaciones.
- CGMP's y PAM's indican que el material remanente debe ser destruido, pero PAM's indica que la destrucción será documentada y en presencia del personal autorizado.
- CGMP's indica que el material devuelto debe ser mantenido y almacenado e identificado de manera que se prevengan mezclas y NOM-059 indica que el material devuelto debe documentarse y esta información complementa el expediente maestro.
- PAM's y CGMP's indican que cualquier variación significativa en los rendimientos obtenidos en el balance de los materiales de acondicionamiento debe justificarse.

- CGMP's indica que debe ser minimizado el uso de equipo de impresión de etiquetas en diferentes productos o en el mismo producto pero con diferentes dosis (o etiquetado para lotes del mismo tamaño o formato) así si el equipo de impresión es utilizado en el etiquetado del producto es importante que se maneje bajo control.
- CGMP's indica que los dispositivos de impresión asociados con la impresión de etiquetas deben ser monitoreados para asegurar que las impresiones coincidan con el lote producido.
- NOM-059 y PAM's indican que antes de iniciar el acondicionamiento el personal deberá usar la indumentaria adecuada.
- PAM's y CGMP's indican que en cada línea de acondicionamiento sólo podrá acondicionarse un lote y presentación del producto a la vez.
- PAM's y CGMP's indican que el material impreso deberá mantenerse en áreas controladas de acceso restringido.
- CGMP's remarca que se debe tener un estricto control sobre la destrucción del material de etiquetado utilizado en productos farmacéuticos y esto debe ser de acuerdo a PNO's.
- CGMP's indica que las etiquetas obsoletas deben ser destruídas.

- CGMP's describe ampliamente lo que respecta a la fecha de caducidad.
- PAM's Y CGMP's coinciden en que los materiales se mantendrán identificados y separados, NOM-59 también especifica la separación de materiales pero la incluye en el capítulo de almacenamiento de materias primas y materiales de acondicionamiento.
- PAM's y NOM-059 indican que el responsable de acondicionamiento deberá documentará en la orden de acondicionamiento cada uno de los pasos efectuados durante el acondicionamiento.
- PAM's dentro de este capítulo incluye surtido de envases primarios y secundarios.
- PAM's indica que las operaciones de acondicionamiento correspondiente a productos o recipientes semejantes en apariencia no se realizarán en forma simultánea en áreas comunes, al menos que se encuentren físicamente separadas y en todo caso se empleará un procedimiento que evite el riesgo de confusión.
- PAM's indica que antes de realizar la operación de acondicionamiento se debe revisar que las personas encargadas de las operaciones de acondicionamiento posean instrucciones por escrito para ello y que granel, los envases primarios y secundarios así como las etiquetas correspondan al producto que se está acondicionando.

XIV. CONTROL DE LA DISTRIBUCIÓN.

ESPECIFICACIONES	NOM-059	CGMP's	PAM's
Sistema PEPS.	X	X	X
Integridad de los productos.	X	X	X
Identificación.	X	---	X
Registro de distribución.	X	X	X
Manejo de productos en condiciones adecuadas.	X	X	X
Procedimientos.	X	X	* X
Condiciones de almacenamiento.	X	X	X

Similitudes entre NOM-059, CGMP's y PAM's.

- Debe de mantenerse un registro de distribución de cada lote para facilitar su retiro del mercado en caso necesario.
- Se deben tomar las precauciones necesarias para preservar la integridad de los productos.
- El sistema de distribución debe estar fundamentado en una política de primeras-entradas primeras-salidas.

Diferencias entre NOM-059, CGMP's Y PAM'S.

- CGMP's y NOM-059 enuncian que se debe establecer PNO's para el control de la distribución de productos farmacéuticos.
- CGMP's maneja a diferencia de NOM-059 que el almacenamiento del producto debe estar no sólo bajo condiciones adecuadas de temperatura y humedad, sino también condiciones adecuadas de luz.
- PAM's no enuncia las condiciones adecuadas para el almacenamiento de producto farmacéutico.
- PAM's Y NOM-59 mencionan la importancia de conservar la identificados los productos.
- CGMP's indica que si existe alguna desviación al sistema de Distribución de cada lote de producto farmacéutico debe tomarse en cuenta que sea temporal y apropiada para el producto.
- CGMP's indica que se debe de tomar en cuenta antes de la Distribución de cualquier producto que este haya estado en cuarentena.

***AUNQUE PAM'S NO ENUNCIA TAL CÚAL EL CONTAR CON ALGÚN PNO's DE OPERACIÓN PARA LA DISTRIBUCIÓN DEL PRODUCTO SI NOS DA UNA GUÍA DE CONSIDERACIONES A TOMAR EN CUENTA.**

XV. QUEJAS.

ESPECIFICACIONES.	NOM-059	CGMP's	PAM's
Atención a quejas.	X	X	X
Mótipo de la queja.	X	X	X
Investigaciones de las quejas.	X	X	----
Evaluación de productos devueltos.	X	X	----
Métodos para el manejo de productos devueltos.	X	X	X
Notificación al cliente.	X	----	X
Procedimientos.	X	X	X
Registros de quejas.	X	X	X
Registros de resultados de las investigaciones.	X	X	X
Sistemas de manejo de quejas.	X	X	X

NOM-059, CGMP's y PAM's coinciden en lo siguiente.

- Se debe contar con procedimientos para el manejo de quejas.
- Todas las quejas deben ser atendidas en forma rápida y de acuerdo a PNO's.
- Debe existir una forma de notificar al cliente, o en su caso a la autoridad correspondiente.

- Toda queja de cualquier lote será documentada.
- Se debe contar con registros de quejas.
- Se debe contar con un sistema adecuado para el manejo de quejas.

Diferencias entre NOM-059, CGMP's y PAM's:

- NOM-059 incluye el capítulo de quejas dentro del capítulo de control de la distribución al igual que BPM's, mientras que CGMP's toca este capítulo por separado.
- CGMP's describe ampliamente la información contenida (si se conoce) en los PNO's en cuanto al manejo de las quejas sistema de manejo de las quejas como es el nombre, dosis, número de lote, identificación de la queja, naturaleza de la queja y la contestación a la queja.
- CGMP's incluye dentro de su regulación para quejas, el tiempo que cualquier registro debe estar a la disposición para cualquier investigación en lo que a productos farmacéuticos y OTC se refiere.
- Aunque PAM's indica que debe existir un método en el manejo de los productos involucrados, CGMP's indica que los PNO's relacionado con el manejo de quejas deben incluir condiciones para la revisión o/y inspección de estos por la Unidad de Control de Calidad.

- CGMP's indica que los registros relacionados con las quejas deben incluir como el producto fué fabricado, procesado o acondicionado.
- NOM-059 y CGMP's indican que las quejas deben ser identificadas.
- NOM-059 Y CGMP's coinciden en que los registros relacionados con quejas deben contener los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas.
- CGMP's incluye manejo de quejas por escrito o verbalmente.
- CGMP's indica que debe existir un PNO para el manejo de las quejas cuando no se llevó a cabo una investigación, y a su vez el procedimiento debe contener la firma del responsable.
- CGMP's enfatiza la necesidad de investigación de cualquier queja encontrado la causa de esta.
- NOM059 y BPM's coinciden en que la forma de notificar el resultado de cualquier queja es en base a procedimientos escritos.
- NOM-059 señala que para poder liberar un lote reprocesado es necesario contar con la autorización del responsable sanitario.

XVI. CONTROL DE RECUPERACION Y PRODUCTOS DEVUELTOS.

En concordancia las tres regulaciones establecen lo siguiente:

- Se debe contar con PNO's para la recuperación y reproceso de productos devueltos.
- La recuperación o reproceso debe llevarse acabo bajo revisión de Control de Calidad.
- Debe contarse con registros de los productos devueltos.

Diferencias entre NOM-059, CGMP's y PAM's.

- Un punto importante en cuanto a las diferencias es que las regulaciones de NOM-059 y GMP's incluyen el capítulo de Control de Recuperación de Productos Devueltos en un capítulo por separado, mientras que para BPM's el tema de Control de Recuperación de Productos lo incluye dentro del capítulo de Distribución y Quejas.

- CGMP's remarca la importancia de que los productos devueltos deben identificarse perfectamente.
- CGMP's señala que si las condiciones en las que el producto devuelto o recuperado se ha conservado, almacenado o transportado durante su devolución; o bien si las condiciones del producto, etiquetas, contenedores o cajas han sido dañadas durante el almacenado o transporte, y se han afectado las cualidades de pureza, potencia, identidad y seguridad del producto, el producto devuelto debe ser destruído al menos que el análisis y revisión del producto prueben que este cumple con las especificaciones establecidas y con los estándares de pureza, identidad, seguridad y calidad.
- CGMP's indica que el producto puede ser reprocesado siempre y cuando el producto cumpla con estándares de pureza, identidad, seguridad y calidad.
- CGMP's señala la información que deben incluir los registros de productos devueltos.
- CGMP's señala que si la razón de devolución de algún producto implica la asociación con otros lotes, se debe llevar a cabo una apropiada investigación.

- En el caso de productos recuperados se debe contar con evidencias de laboratorio; tanto análisis de laboratorio como ensayos (incluyendo estudios en animales donde proceda) para probar que el producto cumple con estándares de pureza, identidad, calidad y seguridad.
- CGMP'S describe ampliamente el tema de productos farmacéuticos devueltos, describiendo que los registros de devoluciones deben identificarse con el nombre, potencia del producto, forma farmacéutica, número de lote o número control; así como los registros de devoluciones deben incluir lo anterior junto con información extra como la razón de la devolución del producto, la cantidad devuelta y la disposición final de la devolución.
- CGMP's además indica que si el producto devuelto está directamente asociado con otros lotes se le debe realizar una investigación a estos.
- CGMP's indica que si las condiciones en las que ha sido manejado, almacenado o transportado el producto han alterado los estándares de pureza, calidad, identidad y seguridad estos no deben ser devueltos al mercado y se deben destruir, al menos que se compruebe mediante análisis, examinando o cualquier otra investigación que el producto cumple con las especificaciones establecidas.

- GMP's describe ampliamente el tema de productos farmacéuticos devueltos, describiendo que los registros de devoluciones deben identificarse con el nombre, potencia del producto, forma farmacéutica, número de lote o número control; así como los registros de devoluciones deben incluir lo anterior junto con información extra como la razón de la devolución del producto, la catidad devuelta y la dispocisión final de la devolución.
- CGMP's ademas indica que si el producto devuelto está directamente asociado con otros lotes se le debe realizar una investigación a estos.
- CGMP's indica que si las condiciones en las que ha sido manejado, almacenado o transportado el producto han alterado los estándares de pureza, calidad, identidad y seguridad estos no deben ser devueltos al mercado y se deben destruir, al menos que se compruebe mediante análisis, examinando o cualquier otra investigación que el producto cumple con las especificaciones establecidas.
- Asi cuando no se tiene la certeza de que el producto se halla afectado se deben hacer diferentes pruebas como bioensayos (en animales de laboratorio) para comprobar que el producto cumple con estándares de pureza, identidad, potencia y anexo a la inspección.

XVII. CONTROL DE LA CONTAMINACION.

ESPECIFICACIONES.	NOM-059	CGMP's	PAM's
Separación de áreas.	X	*____	X
Sistema de inyección y extracción de aire.	X	*____	*____
Acceso restringido a áreas.	X	*____	*____
Sanitización bajo PNO's.	X	X	X
Evaluaciones periódicas	X	X	X
PNO's para control ambiental.	X	X	X
Fabricación de Beta-lactámicos hormonales y veterinarios.	*____	*____	X
PNO's para verificación y prevención.	X	X	X

Las tres regulaciones coinciden en:

- Debe contarse con procedimientos para el control de la contaminación, tanto para productos estériles y productos no estériles.

- Las áreas y superficies dentro de la planta farmacéutica se mantendrán dentro de lo establecido en los procedimientos.
- El acceso del personal a las áreas de producción y acondicionamiento será restringido.
- Debe contarse con procedimientos que regulen las actividades de fabricación.
- Se deben realizar evaluaciones periódicas.
- La sanitización se debe llevar a cabo bajo PNO's.

Diferencias entre NOM-059, CGMP's y PAM's.

NOM-059 y CGMP's remarcan en este capítulo que las áreas utilizadas en la fabricación deben estar separadas y comunicarse entre si de acuerdo a una orden que corresponda a la secuencia de las operaciones de forma que se minimice el riesgo de confusión, se evite la contaminación cruzada y se disminuya el riesgo de omisión.

NOM.059 y PAM's mencionan que el acceso a las áreas de producción y acondicionamiento debe ser restringido.

NOM-059 menciona que se debe contar con sistemas de inyección y extracción de aire filtrado en las áreas de producción y acondicionamiento, que eviten la contaminación cruzada.

NOM-059 indica que los equipos deben limpiarse y sanitarse de acuerdo a PNO's específicos que aseguren la disminución de microorganismos y otros contaminantes.

PAM's indica que se debe establecer procedimientos escritos para prevenir y verificar la posible contaminación de productos con agentes sensibilizantes y/o potentes a bajas concentraciones, provenientes de otros productos.

***Aunque no se mencionen estos términos en este capítulo si se mencionan en los capítulos de Control de la Fabricación e Instalaciones.**

XVIII. MAQUILAS.

Este tema aparece dentro de las regulaciones de **NOM-059** y **PAM's**.

ESPECIFICACIONES.	NOM-059	PAM's
Responsabilidades entre el maquilador y el contractante	X	X
Notificación por escrito a la SSA.	X	*----
Cumplimiento con SSA SECOFI, SEDUE.	*X	X
Aseguramiento de la caidad del producto.	X	X
Documentación referente a la manufactura del producto.	X	X

NOM-059 coincide con PAM's en:

- Tanto como el contractante como el maquilador deben cumplir con disposiciones regulatorias vigentes.

Las diferencia importante dentro de estas dos regulaciones es una principalmente:

- El tema de maquilas dentro de PAM's se encuentra incluido en el capítulo de Control de la Fabricación, mientras que NOM-059 lo describe por separado.

- **NOM-059** señala que se debe notificar por escrito a la SSA de las partes del proceso a realizar por el maquilador.

***Aunque NOM-059 no señala dentro de su regulación el cumplir con Secretarías como SEDUE y SECOFI; si es importante que el maquilador cumpla con los requerimientos de calidad que el contractante establece.**

XIX.DISPOSICION FINAL DE RESIDUOS.

De acuerdo con regulaciones NOM-059:

- Se debe contar con un sistema documentado que garantice el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica para la disposición final de residuos.
- Se deberá dar aviso a las autoridades competentes para llevar a cabo la disposición final de los mismos.

NOTA:Dentro del título referente a Buenas Prácticas de Manufactura para medicamentos PAM's al igual que CGMP's no tocan el tema, sin embargo CGMP's lleva un control para la disposición final de residuos, y en el capítulo de Control de la Fabricación indica que la basura, desperdicios o cualquier otro desecho debe ser manejado en forma segura.

VALIDACION.**INTRODUCCION.**

¿ Qué relación existe entre la validación y las Buenas Prácticas de Fabricación?, la respuesta es que en esencia la cumbre de las Buenas Prácticas de Fabricación es la validación, en otras palabras para iniciar un proceso de validación es indispensable cumplir previamente con las Buenas Prácticas de Fabricación.

Es importante remarcar el impacto que tiene la Validación en la fabricación de los medicamentos, la validación constituye tanto para México como para Estados Unidos un requerimiento indispensable y de gran trascendencia en la generación de medicamentos con calidad.

La validación es una herramienta que nos asegura que cualquier proceso está comportandose en forma consistente; además de que para FDA (GMP's) y SSA (NOM-059) constituye un aspecto básico; ya que involucra el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Para la FDA el "proceso de validación" es una actividad que ayuda a asegurar la calidad de los productos farmacéuticos ya que provee evidencia documentada de que cualquier proceso de manufactura constantemente hace lo que pretende hacer.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

De cualquier forma el proceso de validación es ampliamente utilizado por la Industria Farmacéutica.

Cualquier proceso de manufactura validado es un proceso que continuamente está monitoreado y evaluado. La complejidad de los actuales procesos de manufactura de fármacos requieren ser adaptados a parámetros existentes o a parámetros inesperados, los cuáles podrían llegar a ser variables que puedan afectar cualquier proceso de manufactura de un producto farmacéutico terminado. Por ejemplo un ligero cambio en las características físicas de cualquier ingrediente, o algún problema en el orden de adición de cualquier componente podría alterar la biodisponibilidad de cualquier producto farmacéutico.

El cambio en cualquier factor crítico de un proceso hace necesario el llevar a cabo una revalidación del mismo.

La validación es considerada como un estatus que se debe conservar para cualquier proceso, a su vez es una medida que debe ser tomada para permitir que cualquier cambio significativo en el proceso sea detectado y dirigido adecuada y oportunamente.

Es importante contar con medidas para el control de cambios que se puedan aplicar a equipos, procedimientos estándar de operación, procedimientos de manufactura, condiciones ambientales, o algún otro aspecto del sistema de proceso que esté bajo control y por lo tanto esté en un estado validado

En los estatutos de la FDA en relación a las CGMP's, especifica la naturaleza y el alcance de la validación, ésta será necesaria para asegurar las características de identidad, potencia, pureza y calidad de cualquier producto farmacéutico.

Para la FDA un proceso verificado no asegura que esté bajo control.

Actualmente la FDA trabaja en el proyecto de suplemento de validación, él cual será integrado a las secciones 210 y 211 del CFR que tratan lo referente a las Buenas Prácticas de Fabricación para medicamentos dentro de la Industria Farmacéutica.

A su vez NOM-059 señala como un requerimiento obligatorio la validación de los procesos, la calibración de equipos e instrumentos y la calificación de áreas y personal. (capítulo 9.II Validación NOMSSA-059.)

Ahoa bien, desde hace unos 20 años, la validación de procesos ha llegado a ser parte de la vida cotidiana de la Industria Farmacéutica (ver anexol). A primera vista el requisito de validar ha sido causa tanto de confusión como de temor, ya que se ha llegado a considerar este como un proceso costoso, difícil y poco productivo. Efectivamente, validar representa un esfuerzo tanto humano como económico, pero es un requisito indispensable de cumplir cuando queremos asegurar la calidad de los medicamentos.

Tal vez para muchos la motivación obvia para validar es que los reglamentos ahora así lo exigen, pero esto no es todo. Existe además un beneficio económico, permitiendo a su vez ofrecer productos a nivel internacional aumentando la competitividad de estos. Por tanto el no cumplir con los requerimientos implica el no querer permanecer en el mercado.

Por supuesto la validación trae consigo otras ventajas como son (ver anexo 2):

1. Nos permite conocer realmente nuestros procesos a fondo, lo que facilita su optimización y reduce la probabilidad de falla. Claro está que el producto final sigue sujeto a pruebas de liberación, pero hay que reconocer las limitaciones que se encuentran asociadas a el muestreo.
2. La validación no reemplaza la prueba de liberación de productos, pero si la complementa de una manera muy valiosa y contribuye a la "garantía" de su calidad.

Es evidente que para que un proceso sea reproducible, este tiene que ser delineado en términos lo suficiente precisos y concisos. Por esto, la reglamentación pide que se trabaje siempre sobre una base de procedimientos escritos que verdaderamente definan el proceso. Además, para asegurar el éxito de un proceso es necesario que haya un entrenamiento del personal que lleve a cabo dichos procedimientos.

Por lo tanto no es posible validar sin contar con sistemas de documentación como los procedimientos escritos de manufactura, operación, mantenimiento de equipos y sistemas, control de procesos, métodos analíticos y los registros de capacitación y entrenamiento del personal.

La validación misma se encarga de documentar que se cuente con personal entrenado y procedimientos definidos, con los cuales se logra cumplir el objetivo de un proceso dado de manera dependiente, consistente y reproducible. Estos últimos atributos pueden ser verificados por medio de un análisis de los resultados obtenidos en réplicas de las pruebas de validación

Para poder validar un proceso dado, se debe contar con un objetivo del proceso, de los pasos involucrados en la producción tiene que ser definidos. En muchos casos esta tarea se dificulta por lo obvio que aparentan ser los mismos a primera vista.

Otro aspecto que puede complicar las validaciones es la selección del alcance de lo que se pretende validar.

No existe una regla fija que determine la dimensión de la tarea, pero obviamente conviene dividir la validación en secciones manejables. Para la realización de la validación de un producto se debe contar con la calificación de la instalación y la de la operación de cada uno de los equipos involucrados, también se deben considerar aspectos de limpieza y mantenimiento de estos equipos.

Una vez que se ha delineado el proceso y su objetivo, el enfoque de la validación es el poder llegar a documentar la conclusión de que un proceso realiza lo que debe de realizar. Esto se lleva a cabo por medio de un plan de prueba, lo que se conoce como un protocolo de validación.

Un plan de prueba tiene que considerar el impacto de las variables del proceso sobre el éxito en cumplir un objetivo. Tanto las guías de la FDA de los Estados Unidos como las del CIPAM (México) piden que el plan de prueba cubra lo que se ha denominado "el caso menos favorable", es decir las reglas exigen que se valide que el proceso logra su objetivo aún bajo condiciones extremas o adversas.

Con el fin de cumplir con este requisito es necesario llevar a cabo un análisis de las variables que tengan impacto sobre la respuesta del proceso.

Otra herramienta que ayuda al éxito de la validación es el contar con un análisis de riesgos, por medio del cuál se puede definir la necesidad de profundizar o dar prioridad a un aspecto dado de la validación.

El análisis de riesgo y de variables forma la base racional del plan de prueba o de la justificación de no hacer mayor esfuerzo, dado el caso. Así mismo, los resultados obtenidos por medio del plan de prueba forman parte de la base para justificar el control de los procesos.

Si los resultados confirman que aún en los extremos del rango de las variables críticas del proceso establecido y definido en los procedimientos escritos se obtiene el resultado deseado se puede concluir que el proceso está bajo control y "validado".

Una vez validado el proceso solamente puede ser modificado por medio de un estricto programa de control de cambios, asociado en caso necesario con una revalidación que justifique el cambio en el proceso original.

Dado la importancia de los elementos claves de una validación se requiere que su preparación sea llevada a cabo por personal con amplia experiencia en el proceso.

En muchas ocasiones, el personal de un departamento de validación no es el más experto en el proceso a ser validado, pero tiene que estar predispuesto a aprender por medio de la misma validación, ya que la responsabilidad de dictámen recae sobre este grupo. Esto implica la necesidad de una estrecha cooperación entre el personal de diferentes departamentos con el personal responsable de llevar a cabo la validación.

Este acercamiento multidisciplinario es un ingrediente clave en el éxito de un programa de validación, sobre todo si esta respaldado desde los más altos niveles.

El último detalle para cumplir con el propósito de la validación es el uso de un sistema sistemático.

No hay un método considerado como universal, y cualquier aproximación que cubra los elementos básicos es considerada como válida.

El último detalle para cumplir con el propósito de la validación es el uso de un sistema sistemático. No hay un método considerado como universal, y cualquier aproximación que cubra los elementos básicos es considerada como válida.

El último detalle para cumplir con el propósito de la validación es el uso de un sistema sistemático. No hay un método considerado como universal, y cualquier aproximación que cubra los elementos básicos es considerada como válida.

Desafortunadamente en algunos casos el proceso deja algo que desear, a tal punto que se llega a concluir que simplemente el proceso no es válido. Esto de ninguna manera tiene que ser considerado como motivo de vergüenza, sino mas bien como una excelente oportunidad para justificar la optimización del proceso. De hecho el reconocimiento de las debilidades de un proceso mediante un programa de validación es una de las causas que contribuyen al mejoramiento general en la calidad de un producto, siempre y cuando verdaderamente exista el compromiso de buscar mejoras en el proceso y las correcciones necesarias sean llevadas a cabo de una manera responsable.

El éxito de un programa de validación típicamente no es evidente a corto plazo, pero muchas compañías a nivel internacional han observado los beneficios arriba indicados. El beneficio obviamente no está solamente "validar por cumplir", sino en un enfoque conductivo al "dominio" de las operaciones.

ANEXO 1**definición del proceso de validación.****Evidencia documentada que :**

- .Proveé un alto grado de certeza.
- .Que un proceso específico consistentemente genere.
- .Para que un producto que alcance una calidad predeterminada.

La definiciones para el proceso de validación son varias, dentro de las más importantes tenemos:

"Validar es una manera sistemática y racional que un proceso cumple su objetivo de una manera consistente, dependable y reproducible"

"Probar que un proceso cumple con lo que se espera"(estatutos.FDA).

"Método científico que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso. (El proceso se encuentra bajo control).(SSA)

"Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos"(NOM-059)

La diferencia clave reside en cuanto a la antigua y actual definición dada por FDA, en que la definición antigua enfatizaba las pruebas realizadas; mientras que la mas reciente no tan solo sigue este método sino que también enfatiza el diseño y el proceso.

La validación se puede clasificar en:

VALIDACION RETROSPECTIVA-Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad.

VALIDACION PROSPECTIVA-Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control.

Este tipo de validación es aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipo de proceso.

ANEXO 2**Beneficios de la Validación.**

- .Incrementa productividad
- .Reducción en rechazos y re-trabajos.
- .Disminución de gastos en capital.
- .Disminución de quejas relacionadas con fallas en el proceso.
- .Reducción de pruebas ("en proceso y producto terminado").
- .Investigaciones mas rápidas y precisas sobre desviaciones del proceso.
- .Comienzo de nuevas operaciones en una forma rápida y confiable.
- .Mas fácil producción a gran escala de procesos desarrollados en plantas piloto.
(reduce costos y tiempo de escalación)
- .Fácil desarrollo e implementación de programas de mantenimiento de equipos.
- .Mejora la percepción de los empleados hacia los procesos.
- .Facilita la implementación de sistemas automatizados.

VALIDACIÓN DE PROVEDORES.

La validación de los procesos está implicada como un requisito que se desprende de la Ley General de Salud, de su reglamento y de las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes para productos Farmacéuticos y por lo tanto se aplica a la Fabricación de Medicamentos, Productos Biológicos y Equipos Médicos.

A fin de asegurar la calidad de un producto, se deberá tener atención cuidadosa a un número de factores que incluye la selección de partes y materiales de calidad, de ahí la importancia de adquirir materiales de proveedores aprobados para poder así asegurar la calidad de nuestro producto.

La validación de proveedores nos permite reducir costos, aumentar la calidad de nuestro producto y disminuir tiempo en nuestros procesos, obteniendo un concepto de servicio completo, de ahí la importancia de contar con ellos.

El objetivo principal de la validación de proveedores es el de asegurar que las compras sólo se efectúen a proveedores capaces de cumplir con nuestros requerimientos de calidad, entregas, precio y servicio.

Ningún proceso puede considerarse validado si no se tienen bajo control materias primas y materiales.

Obtener de los proveedores materias primas y materiales homogéneos, dentro del mismo lote; uniformidad de lote a lote y consistientemente dentro de especificaciones, son condiciones que permiten correr una operación farmacéutica con altos índices de productividad y eficiencia, al mismo tiempo que los niveles de calidad y servicio, compromisos fundamentales de la Industria Farmacéutica con el consumidor final, pueden ser garantizados.

El Comité de Validación (Coordinadores, Dirección General de Insumos para la Salud, SSA, Jefatura de Control de Calidad del IMSS, Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica, Expertos, Secretario Técnico) decidió elaborar una serie de documentos que sirvieran de guía para la Validación de Proveedores, para lo cual se organizó el subcomité correspondiente, integrado con representantes de la Industria y del Sector Salud, quienes presentan la siguiente serie de documentos:

- i. Cuestionario de diagnóstico.
- ii. Guías para visitar instalaciones de proveedores.
- iii. Requisitos mínimos para validación de proveedores internacionales.

Estos documentos tienen como objetivo principal dar ayuda a los usuarios en puntos claves de la organización e inicio de un Programa formal de Evaluaciones y Validación de proveedores, y están diseñados para dar soporte en tres puntos clave:

- i. Diagnóstico.
- ii. Entrenamiento.
- iii. Objetividad y manejo adecuado de la Información.

La primera parte "Cuestionario de diagnóstico", está formada por una serie de preguntas, organizadas de tal manera que con las respuestas se tendrá información suficiente para integrar un plan que incluya:

- i. Acciones que se deseen llevar acabo.
- ii. Personal o posiciones de la organización que deberán estar involucradas.
- iii. Forma de documentar la información.

La segunda parte "Guías para visitas a instalaciones de proveedores" en las cuales se presentan un conjunto de puntos que deben ser observados durante los recorridos, los cuales podrán integrar una imagen más amplia y precisa de la organización visitada.

Los puntos que se tocan dentro de las Guías para visitas a instalaciones de proveedores son los siguientes:

- a.-Preguntas y comentarios.
- b.-Instalaciones y equipo.
- c.-Capacidad de producción y equipo.
- d.-Personal.
- e.-Aseguramiento de calidad.
- f.-Prácticas de manufactura.
- g.-Prácticas de almacenaje.
- h.-Productos.
- i.-Documentación.
- j.-Fabricantes nacionales de materias primas.
- k.-Validación de proveedores internacionales.
- l.-Proveedores internacionales de materias primas.

Se han considerado también como parte de este volumen, los requisitos indispensables para una validación inicial de proveedores internacionales.

NORMALIZACIÓN.

La normalización nos permite contar con un marco normativo y por tanto obtener un producto dentro de lineamientos y calidad.

La normalización otorga avances al desarrollo técnico, empresarial y económico, aportando a su vez un bienestar social al País.

Dentro de la Industria Farmacéutica la normalización favorece que los productos farmacéuticos estén dentro de regulaciones y por tanto el producto está dentro de control, aumentando la productividad, confiabilidad y rentabilidad del producto, convirtiéndose la normalización en una llave para un buen negocio brindando a los productores beneficios económicos.

Dentro de la Industria Farmacéutica el objetivo principal de la normalización es el de mejorar y hacer más eficiente el desarrollo de nuevos productos y el control de los ya existentes, así es posible contar con un proceso de normatividad más eficiente, justo y realista.

Dentro de los beneficios que otorga la normalización están el que los fabricantes tienen acceso a nuevos mercados tanto nacionales, como internacionales, la normalización puede llegar a ser una garantía de calidad que se brinda a nuestros clientes, disminuye costos tanto en el proceso como en un producto terminado, y así a su vez permite el considerar aspectos de seguridad.

La normalización se define como:

Reglamentación de las dimensiones y calidad de los productos industriales con el fin de simplificar y reducir los gastos de fabricación y utilización de los mismos.(i)

Dentro de las finalidades de la normalización se encuentra.

- Evitar riesgo a la Salud.
- Evitar riesgo a la seguridad de la sociedad.
- Prácticas de Información Comercial.
- Ecología

En el Plan de acción de la normalización es importante el diagnóstico, la detección de necesidades, al mismo tiempo se deben de establecer prioridades para poder fijar plazos y así tener bajo control los procesos.(i)

Por otro lado es importante definir el concepto de norma: según el criterio de la Organización Internacional de Normalización.

Norma es una especificación técnica u otro documento accesible al público, elaborado en cooperación y con el consenso o la aprobación general de todas las partes interesadas, basado en la combinación de los resultados de la ciencia, la tecnología y la experiencia, cuyo objetivo es beneficiar al máximo a toda la comunidad y que ha sido aprobada por un organismo habilitado nacional, regional o internacional

Una pregunta importante es ¿Que se norma?

- Productos
- Procesos
- Servicios.

(1)memorias del curso de normalización AMF.

NORMALIZACIÓN DE ACUERDO A EL TRATADO DE LIBRE COMERCIO.

Las medidas de normalización es decir, las normas oficiales son reglamentaciones técnicas del gobierno y procesos utilizados para determinar si estas medidas se cumplen. Asimismo, es importante reconocer el papel fundamental que tales medidas desempeñan en la promoción de la seguridad y la protección de la vida y la salud humana, animal y vegetal, del medio ambiente y de los consumidores.(TLC)

Los tres países convinieron en no utilizar estas medidas como obstáculos innecesarios al comercio y por tanto colaborarán para mejorar y hacerlas compatibles en la zona de libre comercio.(TLC)

PRINCIPALES DERECHOS Y OBLIGACIONES.

Cada país conservará el derecho de adoptar, aplicar y hacer cumplir sus medidas de normalización, para establecer el nivel de protección que desee alcanzar con ellas, y para llevar a cabo evaluaciones de riesgo que aseguren que se alcancen esos niveles.(TLC)

Adicionalmente, el TLC confirma los derechos y obligaciones de cada país derivados del Código de Barrera Técnicas al Comercio del GATT y otros convenios internacionales, entre los que se incluyen tratados en materia de medio ambiente y de conservación.(TLC)

Se establecen obligaciones relacionadas con la aplicación de las medidas de normalización para agilizar el comercio entre los países miembros. Por ejemplo, cada país debe asegurar que sus normas otorguen trato nacional y trato de nación más favorecida. Esto es, garantizarán que los bienes y servicios similares de origen nacional, o los que provengan de otros países no miembros del TLC.(TLC)

NORMAS INTERNACIONALES.

Cada país signatario del TLC usará las normas internacionales como base para sus medidas de normalización, siempre que estas sean un medio efectivo y apropiado para lograr el cumplimiento de sus objetivos.(TLC)

Sin embargo, cada nación conserva el derecho de adoptar, aplicar y hacer cumplir sus medidas de normalización para alcanzar un nivel de protección más alto que el que se lograría con base en las medidas internacionales.(TLC)

COMPATIBILIDAD.

Los países miembros del TLC trabajarán de manera conjunta para incrementar el nivel de seguridad y protección de la salud, del medio ambiente y del consumidor.(TLC)

Asimismo, procuran hacer compatibles sus medidas de normalización, tomando en consideración las actividades internacionales de normalización para facilitar el comercio y reducir los costos adicionales que surjan al tener que cumplir requisitos distintos en cada país.(TLC)

La adopción o modificación de las medidas de normalización que pudieran afectar el comercio en América del Norte. La notificación deberá señalar los bienes y servicios comprendidos, los objetivos y motivos de la medida.(TLC)

Los otros países miembros, así como toda persona interesada en alguna medida en particular, podrán formular comentarios sobre la misma.(TLC)

Los tres países garantizarán que los centros de consulta establecidos para tales fines proporcionen información a los otros países miembros, y a cualquier persona interesada, sobre las medidas de normalización.(TLC)

COMITÉ SOBRE MEDIDAS DE NORMALIZACIÓN.

Un comité sobre medidas de normalización dará seguimiento a la ejecución y administración de esta sección del tratado; impulsará la compatibilidad y la cooperación para el desarrollo, aplicación y cumplimiento de las medidas de normalización y apoyará la realización de consultas respecto de controversias que surjan en la materia.(TLC)

Se crearán, además, subcomités y grupos de trabajo para tratar temas específicos de interés. El tratado establece que estos subcomités y grupos de trabajo podrán invitar a participar a científicos y representantes interesados de organizaciones no gubernamentales de los tres países.**(TLC)**

TLC.- TRATADO DE LIBRE COMERCIO.

- Promover la concurrencia de los sectores público, privado, científico y de consumidores en la elaboración y observancia de normas oficiales mexicanas y normas mexicanas;
- Coordinar las actividades de normalización y de certificación, unidades de verificación y de laboratorios de prueba y de calibración;y
- En general divulgar las acciones de normalización y demás actividades relacionadas con la materia.

DE ACUERDO A ESTA LEY LAS NORMAS ES CLASIFICAN EN:

1. Normas Oficiales Mexicanas.
2. Normas Mexicanas.
3. Normas de emergencia (dentro de las NOM's)
(TLC.)

NORMAS OFICIALES MEXICANAS.

Las dependencias del sector público se encargan de elaborar las Normas Oficiales Mexicanas(NOM's). Estas normas son emitidas por las respectivas dependencias a quienes corresponde la regulación o control del producto, servicio, método, proceso o inatación.

PROGRAMA NACIONAL DE NORMALIZACIÓN 1997.

La Secretaría de Comercio y Fomento Industrial por conducto de la Dirección General de Normas, con fundamento en los artículos 1o., 2o., 38, 58 y 60 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; y en el artículo 24 fracción I del Reglamento Interior de la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, hace del conocimiento público el Programa Nacional de Normalización en base a lo siguiente:

- 1.-Que el Plan Nacional de Desarrollo 1995-2000 define la necesidad que tiene el país de impulsar el Proceso de Modernización del sector productivo, determinando acciones concretas que permitan la instrumentación de mejoras; teniendo presente la obtención de una óptima calidad en la producción de bienes y servicios, en base a estándares de reconocimiento nacional e internacional que garanticen conformar una economía más competitiva para alcanzar el desarrollo económico.

2.-El Gobierno Federal ha establecido a través del Programa de Política Industrial y Comercio Exterior acciones en materia de Metrología y Normalización, con el fin de procurar una mayor eficiencia en el proceso de elaboración de las NOM's de cumplimiento obligatorio, y la garantía de que éstas se aplicarán exclusivamente en casos necesarios. Así mismo, se propone fomentar la elaboración de NMXs, voluntarias, que tengan un reconocimiento generalizado por la industria y el comercio, como un mecanismo de autorregulación del sector empresarial.

3.-Que en tal contexto, la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial a través de la Dirección General de Normas y con el propósito de satisfacer las necesidades de la sociedad , en particular de los sectores industrial, comercial, educativo y de servicios, fomenta, mediante la difusión pública del Programa Nacional de Normalización, la eficiencia y transparencia en la elaboración y observancia de las Normas Oficiales Mexicanas y Normas Mexicanas.

4.-Que con la colaboración de todas las dependencias Normalizadoras se logró aumentar la información con la que cuenta el Programa Nacional de Normalización y con ello se ha transformado en un instrumento de difusión mas eficiente.

COMISIÓN NACIONAL DE NORMALIZACIÓN.

Se instituye la Comisión Nacional de Normalización con el fin de coadyuvar en la política de normalización y permitir la coordinación de actividades que en esta materia corresponda realizar a las distintas dependencias y entidades de la administración pública federal.**(Ley Federal de Metrología y Normalización).**

De acuerdo al artículo 1o.EL presente reglamento tiene por objeto regular el funcionamiento interno de la Comisión Nacional de Normalización, de acuerdo a su institución, facultades y atribuciones que establece la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.**(TLC)**

La Comisión Nacional de Normalización tiene por objeto coadyuvar en la política de normalización, y permitir la coordinación de actividades que en esta materia corresponda realizar a las distintas dependencias y entidades y entidades de la administración pública federal.**(TLC)**

La sede de la comisión será la Ciudad de México.**(TLC)**

- Los titulares del Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología; de los Laboratorios Nacionales de Fomento Industrial; del Centro Nacional de Metrología; del Instituto Nacional de Ecología; del Instituto Nacional del Consumidor; del Instituto Mexicano de Comunicaciones; del Instituto Mexicano de Transporte; del Instituto Nacional de Pesca y de los institutos de investigación que se consideren pertinentes.

nota: Por cada propietario podrá asignarse un suplente para cubrir las ausencias temporales de aquél exclusivamente.

**ESTA LEY TIENE POR OBJETO EN MATERIA DE
NORMALIZACIÓN, CERTIFICACIÓN, ACREDITAMIENTO
Y VERIFICACIÓN.**

- Fomentar la transparencia y eficiencia en la elaboración y observancia de normas oficiales mexicanas y normas mexicanas;
- Instituir la Comisión Nacional de Normalización para que coadyuve en las actividades que sobre normalización corresponde realizar a las distintas dependencias de la administración pública federal;
- Establecer un procedimiento unificado para la elaboración de normas oficiales mexicanas por las dependencias de la administración pública federal;

LEY FEDERAL DE METROLOGÍA Y NORMALIZACIÓN.

El primero de Julio de 1992 se publica en el Diario Oficial de la Federación la Ley de Metrología y Normalización, esta Ley es de orden público e interés social. Su aplicación y vigilancia corresponde al Ejecutivo Federal, por conducto de las dependencias de la administración pública que tenga competencia en las materias reguladas en este ordenamiento.

Bajo esta norma se instituye la Comisión Nacional de Normalización la cuál está integrada:

- Por los subsecretarios correspondientes de las Secretarías de Hacienda y Crédito Público, Desarrollo Social, Energía, Minas e Industria Paraestatal, Comercio y Fomento Industrial, Agricultura y Recursos Hidráulicos, Comunicaciones y Transportes, Salud, Trabajo y Previsión Social, Turismo y Pesca.
- Sendos representantes de la Asociación Nacional de Universidades e Institutos de Enseñanza Superior, de las cámaras y asociaciones de industriales y comerciales del país que determinen las dependencias; organismos nacionales de normalización y organismos del sector social productivo; y

COMISIÓN NACIONAL DE NORMALIZACIÓN.

Se instituye la Comisión Nacional de Normalización con el fin de coadyuvar en la política de normalización y permitir la coordinación de actividades que en esta materia corresponda realizar a las distintas dependencias y entidades de la administración pública federal.**(Ley Federal de Metrología y Normalización).**

De acuerdo al artículo 1o.EL presente reglamento tiene por objeto regular el funcionamiento interno de la Comisión Nacional de Normalización, de acuerdo a su institución, facultades y atribuciones que establece la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.**(TLC)**

La Comisión Nacional de Normalización tiene por objeto coadyuvar en la política de normalización, y permitir la coordinación de actividades que en esta materia corresponda realizar a las distintas dependencias y entidades y entidades de la administración pública federal.**(TLC)**

La sede de la comisión será la Ciudad de México.**(TLC)**

LAS NORMAS OFICIALES MEXICANAS TENDRÁN COMO FINALIDAD ESTABLECER.

- Las características o especificaciones que deben reunir los productos y procesos cuando éstos puedan constituir un riesgo para la seguridad de las personas o dañar la salud humana, animal, vegetal, el medio ambiente general y laboral, o para la preservación de recursos naturales.

Finalidad de las Normas Oficiales Mexicanas.

1. Las Normas Oficiales Mexicanas tienen como finalidad establecer las características y/o especificaciones que deben reunir los productos, procesos y servicios que puedan constituir un riesgo para la seguridad de las personas o dañar la salud y el medio ambiente general y laboral.

1. También establecen las características y/o especificaciones relacionadas con los instrumentos para medir, los patrones de medida, así como procedimientos de envase y embalaje de los productos.

NORMAS MEXICANAS.

Son normas que emiten organismos nacionales de normalización, a su vez bajo estos mismos organismos se podrán someter como anteproyectos de norma las Normas Mexicanas que emitan; por tanto el cumplimiento de estas es de carácter voluntario y su finalidad es la de elevar la calidad de un producto, proceso o servicio.

Las Normas Mexicanas deberán contener:

- I. La denominación de la norma, su clave y en su caso, la mención a las normas en que se basa.**
- II. La bibliografía que corresponde a la norma.**
- III. Las otras menciones que consideren convenientes para la debida comprensión y alcance de la norma.**

NORMALIZACION SANITARIA NACIONAL.

La Secretaría de Salud es la autoridad encargada de verificar cualquier actividad relacionada con la manufactura de medicamentos dentro de la Industria Farmacéutica, por tanto dentro de sus objetivos está el fomentar la Buenas Prácticas de Manufactura.

OBJETIVO DE LA REGULACION SANITARIA**Asegurar altos estándares:**

- a) Científicos.
- b) Éticos.
- c) Regulatorios.

Ambiente de trabajo.

- a) Actitud armoniosa.
- b) Apertura.
- c) Confianza.
- d) Credibilidad.

ESTRUCTURA DE LA NORMALIZACION SANITARIA.

Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

- a)Subcomité de Salud Ambiental.**
- b)Subcomité de Normalización de Insumos para la salud.**
- c)Subcomité de Normalización de Bienes y Servicios.**

Secretaria de Salud.

- a)Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento sanitario.**
- b)Comité consultivo Nacional de Servicios de Salud.**

SUBCOMITÉ DE INSUMOS PARA LA SALUD.

- ◆ Dirección General de Control de Insumos para la Salud.
- ◆ Consejo de Salubridad General.
- ◆ Gerencia de Biológicos.
- ◆ Laboratorios Nacionales de Salud Pública.
- ◆ Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Medicamentos.
- ◆ Dirección General de Políticas Comerciales SECOFI.
- ◆ Academia Nacional de Medicina.
- ◆ Asociación Nacional Farmacéutica A.C.
- ◆ Colegio Nacional de QFB A.C.
- ◆ Unidad de Insumos para la Salud.
- ◆ Facultad de Química UNAM.
- ◆ I.S.S.S.T.E.
- ◆ Escuela Nacional de Medicina IPN.
- ◆ Producción Químico Farmacéutica.
- ◆ Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco.
- ◆ CANIFARMA.
- ◆ CINVESTAV IPN.

INSTRUMENTOS DE LA NORMALIZACIÓN SANITARIA.

- Ley General de Salud.
- Ley Federal sobre Metrología y Normalización.
- Ley Federal de Protección al Consumidor.
- Farmacopéa de los Estados Unidos Mexicanos y los suplementos correspondiente

LEY GENERAL DE METROLOGÍA.

**COMISIÓN
NACIONAL
DE
NORMALIZACIÓN**

**sector
público.**

**sector
privado.**

**SEMARNAP, SEMIP, SARH
SCT, SSA, STPS, SECTUR
Y SECOFI.**

**INDUSTRIA
COMERCIO
ASOCIACIONES
INSTITUTOS
ORGANIZACIONES
PROBADAS DE
NORMALIZACIÓN**

**De cumplimiento
obligatorio**

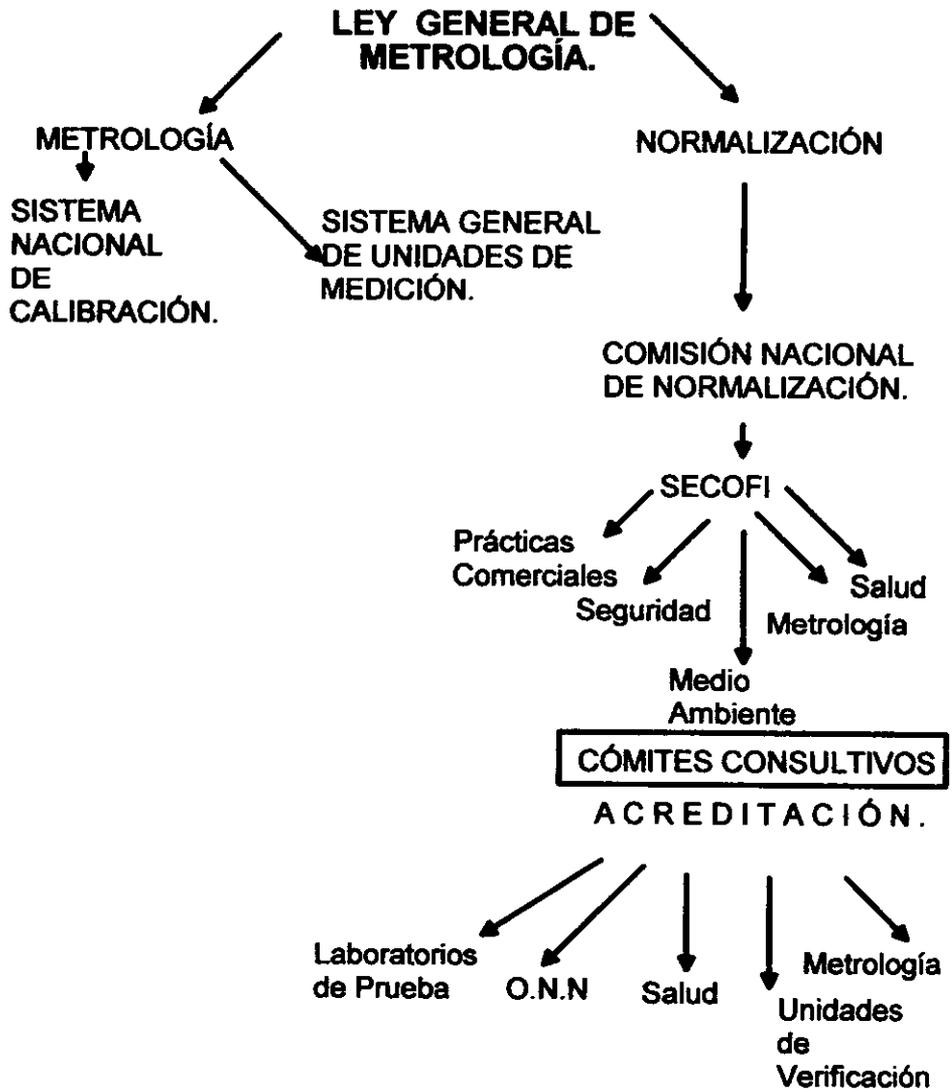
NOM

norma oficial mexicana

**De cumplimiento
voluntario.**

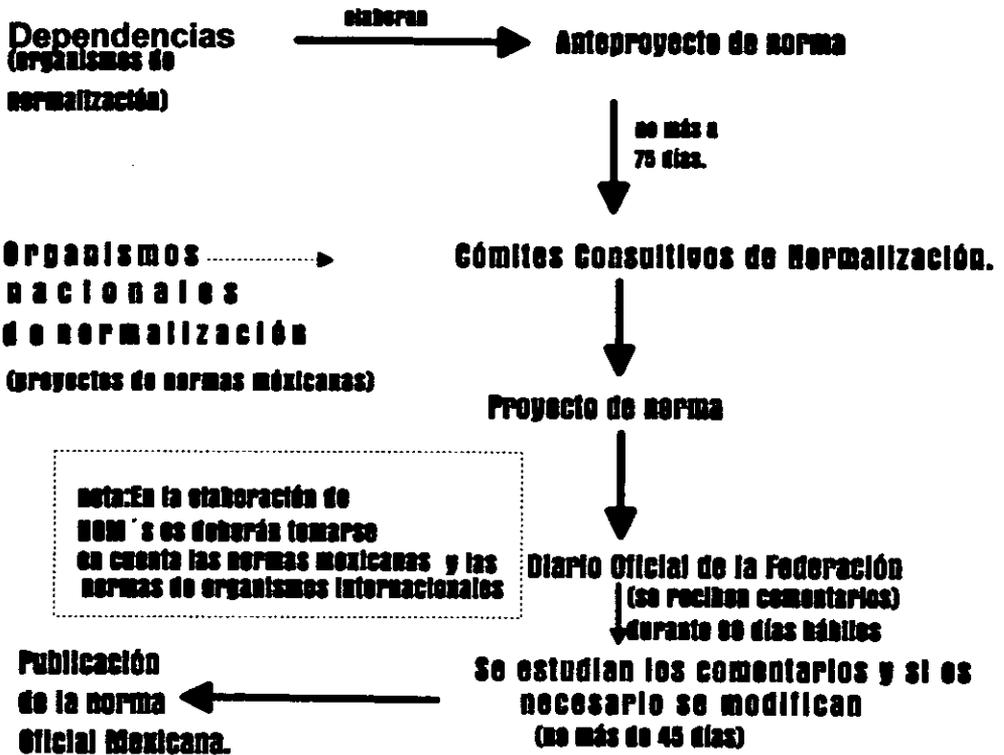
NMX

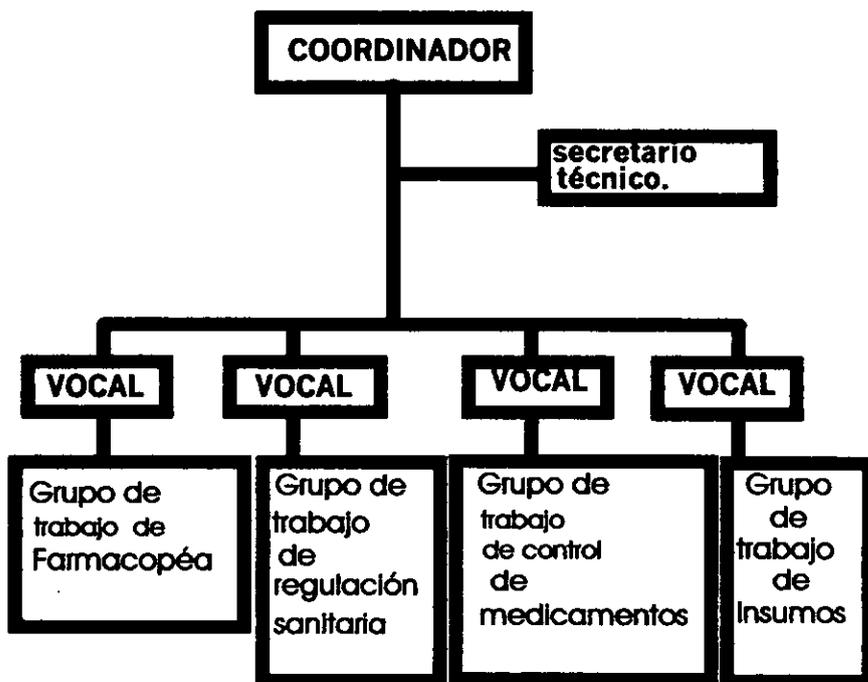
norma mexicana



I

PROCEDIMIENTO PARA CREAR UNA NORMA OFICIAL MEXICANA.





ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Las Buenas Prácticas de Fabricación constituyen una herramienta fundamental para poder brindarle al consumidor un producto farmacéutico que cumpla con características de pureza, identidad, potencia y calidad conocidas.

En Estados Unidos de Norteamérica (USA) las CGMP's constituyen una serie de requerimientos mínimos de carácter obligatorio para la Manufactura de Productos Farmacéuticos, y el cumplimiento de esta regulación está vigilada por la FDA (Food and Drugs Administration) .

En México existe la Guía azul del CIPAM la cual no es de observancia obligatoria, sin embargo ésta guía ha sido utilizada por la Industria Farmacéutica para tener una idea en lo que a las Buenas Prácticas de Manufactura se refiere. Ésta Guía será de un uso secundario a partir de que el proyecto de norma NOMSSA-059 sea aprobada.

NOMSSA-059 constituye Buenas Prácticas de Fabricación para medicamentos se encuentra actualmente en proceso de revisión y en espera de su publicación en el Diario Oficial de la Federación, ésta regulación constituye la primera en México de carácter obligatorio en relación a BPM's.

Fué redactada considerando las posibilidades y necesidades de la Industria Farmacéutica Mexicana y porsupuesto la seguridad y calidad de los medicamentos.

De acuerdo al análisis realizado es importante tomar en cuenta en la fabricacion de medicamentos:

Que cualquier actividad relacionada con la manufactura de medicamentos debe ser documentada y basada en procedimiento escritos. Sin olvidar la regla de oro en cuanto a la documentación "registra lo que haces y has lo que rregistras"

En cuanto al presonal se debe calificar de acuerdo a su educación, experiencia, y entrenamiento (funciones asignadas, procedimientos y en Buenas Prácticas).

Ademas es importante el contar con el personal adecuado de acuerdo a las necesidades de operación.

El equipo empleado en la manufactura de medicamentos debe ser el adecuado de acuerdo a las operaciones a realizar, sin olvidar los puntos críticos como son la limpieza, calibración, mantenimiento y operación de este.

Si hablamos de las Instalaciones estas tendrán el Diseño, Tamaño y Construcción adecuados para efectuar los procesos de Manufactura de los medicamentos, siendo otro punto importantes el contar con áreas bien definidas para cada operación.

El diseño de las instalaciones debe asegurar la protección del producto contra cualquier tipo de contaminación.

Se debe contar con un Laboratorio de Control de Calidad el cuál:

- Tomará decisiones sobre status de insumos y productos.
- Contará con Procedimientos y especificaciones.
- Investigación completa de cualquier desviación.
- Métodos de análisis para todos los componentes involucrados en la manufactura de medicamentos.

El control de la Fabricación debe estar basado en contar con procedimientos escritos para cada actividad a realizar, además se debe de contar con una orden de fabricación en la cuál se indicará las pruebas y controles en proceso a realizarse.

Las materias primas utilizadas en la fabricación deben estar autorizadas por la Unidad de Control de Calidad, se debe contar con especificaciones para materia prima, y cualquier operación relacionada con el pesado y adición de estas a la formulación deben ser supervisadas.

Para el control del Acondicionamiento es importante contar con una orden de Acondicionamiento, se deben indicar la lista de materiales involucrados, así como los pasos a seguir en este proceso.

Sin olvidar que cualquier material utilizado para el acondicionamiento fué aprobado por la Unidad de Control de Calidad.

La distribución y almacenaje de los productos farmacéuticos debe llevarse a cabo mediante PNO's. Y se debe de contar con un sistema que la rastreabilidad de cualquier lote fabricado.

Los productos recuperados del mercado se analizarán y tendrán que probar que cumplen con especificaciones establecidas para poder ser utilizados, cualquier recuperación de producto se debe manejar de acuerdo a PNO's.

Se debe contar con un sistema efectivo para el manejo de Quejas.

En cuanto al control de la contaminación deben existir procedimientos que permitan llevar un control de la contaminación y además se debe realizar monitoreo ambiental.

En cuanto al tema de Normalización es importante que cualquier Industria o negocio, incluyendo la Industria Farmacéutica pueda producir productos que se encuentren bajo los estatutos de la normalización para poder competir y mantener sus productos dentro de cualquier mercado.

El Plan Nacional de Desarrollo 1995-2000 define las necesidades que tiene el país de impulsar el proceso de Modernización del sector productivo, determinando acciones concretas que permitan la instrumentación de mejoras en el sector productivo, teniendo presente la obtención de una óptima calidad en la producción de bienes y servicios en base a estándares de reconocimiento nacional e internacional que garanticen conformar una economía más competitiva como un instrumento para alcanzar el desarrollo económico.

Es por esto que el Gobierno Federal ha establecido a través del Programa de Política Industrial y Comercio Exterior, acciones en materia de Normalización con el fin de procurar una mayor eficiencia en el proceso de elaboración de NOM's y la garantía de que estas se aplicarán exclusivamente en casos necesarios. Así (normas mexicanas) mismo, se propone fomentar la elaboración de NMX que tengan un reconocimiento generalizado por la industria y el comercio, como un mecanismo de autorregulación del sector empresarial.

En cuanto a Validación se refiere esta constituye una herramienta que no es nueva para la Industria Farmacéutica mexicana, ni para la Industria Farmacéutica americana.

En cuanto a Estados Unidos de Norteamérica se refiere, FDA lo ha retomado con mayor énfasis, trabajando en un suplemento que incluya lo referente a los requerimientos mínimos de validación aplicables a la manufactura de medicamentos para poder así cubrir todas las necesidades y expectativas de la Industria Farmacéutica incluyendo este suplemento en las partes 210 y 211 en lo que a Buenas Prácticas de Manufactura se refiere (GMP's).

Para México la validación constituye un requerimiento para poder fabricar un medicamento dentro de Buenas Prácticas de Fabricación y así poder ofrecerle a cualquier cliente un producto con características de calidad conocidas.

Esto nos demuestra que tanto para México como para Estados Unidos(FDA), la validación ayuda a tener cualquier proceso de manufactura bajo control.

Es decir nos asegura que nuestros procesos hacen lo que deben hacer.

También es importante recordar los principios básicos de la garantía de calidad.

La calidad, seguridad y efectividad deben ser diseñadas e interconstruidas en el producto.

La calidad no puede ser inspeccionada o probada en el producto terminado.

Cada etapa del proceso de manufactura debe ser controlado para hacer máxima la probabilidad de que el producto terminado satisfaga todas las especificaciones de calidad y diseño.

Es importante cambiar de mentalidad en cuanto a las Buenas Prácticas de Manufactura, no llevarlas a cabo como un requisito regulatorio por cumplir, sino tomarlas como herramientas para obtener un producto con calidad y el hablar de calidad significa el contar con un producto con características de identidad, pureza y seguridad.

Es decir la Buenas Prácticas de Manufactura constituyen un seguro en términos de economía ya que al cumplir con ellas nos asegura que nuestro producto será mas competitivo y rentable.

Es por esto que tanto las Buenas Prácticas de Manufactura como la Validación traen consigo altos beneficios económicos.

Por último el Costo de la Calidad= PONC+POC; es decir lo que cuesta hacer las cosas mal más lo que cuesta hacer las cosas bien .

POC=Price of conformance.

PONC=Price of no conformance.

Así si queremos llegar a construir un sistema de calidad, se debe tener presente que la calidad depende de cada uno y que la suma de esfuerzos de todo el personal involucrado en la manufactura traéa consigo un sistema con calidad: Es decir calidad es hacer bien tu trabajo a la primera vez, sin olvidar que cualquier proceso puede mejorarse.

BIBLIOGRAFIA.**1.-"Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica"**

Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura.(CIPAM)
Edición No.3 1989.

2.-"Guía de Prácticas Adecuadas en Almacenes de la Industria Farmacéutica"

Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura(CIPAM)
México 1995.

3.-"Guía Oficial de Validación "

Comité de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. SSA.

4.-"Ley General sobre Metrología y Normalización."

Secretaría de Comercio y Fomento Industrial (SECOFI).

5.-"Good Manufacturing Practices"

Department of Health and Human Services
Federal Register.(CFR) título 21 Partes 210 a 211
Food and Drug Administration.
Abril de 1990.

6.-“Proyecto de Norma NOM-059-SSA1-1993”

Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmecéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Dirección de Regulación Sanitaria de Establecimientos.

7.-“Good Laboratory Practices “

GLP Audit Manual Interpharm Press Inc. 1992.

8.-“Cuestionario de Diagnóstico de Proveedores “

Canifarma, Secretaría de Salud y Oficina Sanitaria Panamericana Washington.

9.-“Auditing Vendors”

Bulk Pharmaceutical Chemicals Interpharm press, 1994.

10.-“Elementos claves CGMP’s “.

HABC/Nutricional (México) Planta Naucalpan. Marzo 1993.

11.-ISO 8402 “Administración y Aseguramiento de Calidad-Vocabulario”

Normas Internacionales sobre Sistemas Administración, Aseguramiento y Tecnologías de Calidad” 1994

12.-"**Norma Internacional ISO-9001**" Sistemas de Calidad-Modelo para el Aseguramiento de Calidad en Diseño, Desarrollo, Producción, Instalación y Servicio 1994.

13.-"**Norma nternacional 9002**" Sistemas de Calidad -Modelo para el Aseguramientode Calidad en Producción, Instalación y Servicio. 1994

14.-**ISO-9004-1** "Elementos de Sistema y Administración de Calidad"
PARTE 1:Lineamientos.
1994

15.-Kenneth G. Chapman.
Artículo "**History of Validation in the United States** "
PARTE I Pharmaceutical Technology
Octubre 1991

16.-"**Current Manufacturing Practices**"
Amendment of Certain Requeriments for finished Pharmaceuticals
Publicado en el CFR Volúmen 61 No.87 .
Mayo 1996.

17.-"**Ley General de Salud**"
Secretaría de Salud .
Capítulo 1V 1989-1994.

18.-"Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Farmoquímicos"

Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura.

2a. Edición México 1993.

19.-"Memorias del Curso Control de Proveedores y Materiales Impresos"

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco y la Asociación Farmacéutica Mexicana.

20.-"PhRMA Guidelines for Production Packing, Repacking or Holding of Drug Substances"

PARTE I PhRMA Science and Regulatory Section.
1995.

21.-"Memorias de liberación de producto, quejas, auditoría a expedientes"

Asociación Farmacéutica Mexicana.

Diplomado de Buenas Prácticas de Manufactura
1997.

22.-"Memorias del curso Mantenimiento preventivo y Control de plagas"

Asociación Farmacéutica Mexicana.

Diplomado de Buenas Prácticas de Manufactura.
1997.

**23.-"Memorias del curso Control de Cambios,
Desviaciones, Investigación de fallas"**

Asociación Farmacéutica Mexicana.

Diplomado de Buenas Prácticas de Manufactura