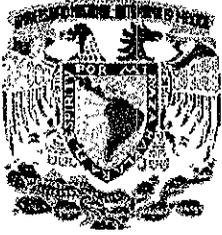


35
2er.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**" MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE
MANUFACTURA EN UN SISTEMA MULTIMEDIA "**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
JUAN RICARDO JIMÉNEZ DÍAZ**

**ASESORES: DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO
M. EN C. PATRICIA RIVERA GARCÍA**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉX.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

206371 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura en un Sistema Multimedia

que presenta el pasante: Juan Ricardo Jiménez Díaz

con número de cuenta: 9004002-9 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 15 de abril de 1998

PRESIDENTE D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL Dra. Raquel López Arellano

SECRETARIO Q.F.B. Juan Chiu Chan

PRIMER SUPLENTE M. en C. Efrén Hernández Baltazar

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Ricardo Oropeza Cornejo

A g r a d e c i m i e n t o s

A mis asesoras, M. en C. Patricia Rivera García y Dra. Raquel López Arellano, por el apoyo y paciencia que me brindaron para la realización de este trabajo

Agradezco especialmente al M. en C. Armando Cervantes Sandoval por su apoyo técnico y moral, sin los cuales difícilmente podría haber llevado a buen término el presente trabajo de tesis.

A mis sinodales, D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez, Dra. Raquel López Arellano, Q.F.B. Juan Chiu Chan, M. en C. Efrén Hernández Baltazar y Q.F.B. Ricardo Oropeza Cornejo, por sus valiosas críticas y comentarios.

Al M. en C. Vicente Alonso por estimular mi sentido de superación.

A mis amigos, Juana Guerrero, Eduardo López, Eduardo Perusquia, Gabriela Morales, Gabriela Meléndez, Armando Nuñez, por todos los momentos que compartimos.

A mis compañeros del Laboratorio de Aplicaciones Computacionales de la FES Zaragoza, Yolanda Rodríguez, Roberto Flores, Salvador Urquilla, Mariela Narváez, por hacer grata y estimulante mi estancia en esta Institución.

D e d i c a t o r i a s

A mi madre, María Elena Díaz Herrera, sin la cual no habría logrado este sueño, solo me queda decirte ¡ LO LOGRAMOS !.

A mis hermanos, Miguel Ángel y Mario, por ser parte importante de mi vida.

A mi sobrina Marelli Fernanda por su ternura, inocencia y cariño incondicional.

ÍNDICE

| | Págs. |
|--|-----------|
| RESUMEN. | I |
| INTRODUCCIÓN | II |
| OBJETIVO | IV |
| HIPÓTESIS DE TRABAJO. | V |
| CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.0.1 <i>Aseguramiento de Calidad</i> | 2 |
| 1.0.2 <i>Control de Calidad</i> | 3 |
| 1.0.3 <i>Buenas Prácticas de Manufactura</i> | 5 |
| 1.1 HISTORIA | 6 |
| 1.1.1 <i>Food and Drug Administration (FDA)</i> | 8 |
| 1.1.2 <i>Normas Oficiales Mexicanas</i> | 9 |
| 1.1.3 <i>Normas ISO</i> | 9 |
| CAPITULO 2. DOCUMENTACIÓN TÉCNICA. | 11 |
| 2.1. PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN. | 12 |
| 2.1.1 <i>Formato</i> | 15 |
| 2.1.2 <i>Revisión y Aprobación.</i> | 17 |
| 2.1.3 <i>Distribución y Control.</i> | 17 |
| 2.2 MONITOREO Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO. | 18 |
| 2.2.1 <i>Mantenimiento Reactivo o Correctivo.</i> | 19 |
| 2.2.2 <i>Mantenimiento Planificado o Preventivo.</i> | 19 |
| 2.3. PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN. | 22 |
| 2.3.1 <i>Formato.</i> | 22 |
| 2.3.2 <i>Revisión y Aprobación.</i> | 24 |
| 2.3.3 <i>Distribución y Control.</i> | 24 |
| 2.4 PERSONAL. | 25 |
| 2.4.1 <i>Capacitación.</i> | 26 |
| 2.5 VALIDACIÓN. | 28 |
| 2.5.1 <i>Protocolo de Validación.</i> | 29 |
| 2.5.1.1 <i>Calificación de la instalación</i> | 30 |
| 2.5.1.2 <i>Calificación operacional.</i> | 31 |
| 2.5.1.3 <i>Calificación del desempeño.</i> | 31 |
| 2.5.2 <i>Formato.</i> | 32 |
| 2.5.3 <i>Validación de Procesos de Manufactura</i> | 35 |
| 2.5.4 <i>Validación de Métodos Analíticos.</i> | 37 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5.5 <i>Tipos de Validación.</i> | 39 |
| 2.5.5.1 <i>Validación prospectiva.</i> | 40 |
| 2.5.5.2 <i>Validación retrospectiva.</i> | 41 |
| 2.5.5.3 <i>Validación concurrente</i> | 42 |
| 2.6 DESTRUCCIÓN Y DISPOSICIÓN FINAL DE RESIDUOS PELIGROSOS. | 43 |
| CAPITULO 3. INSTALACIONES | 49 |
| 3.0 GENERALIDADES | 49 |
| 3.1 ALMACENES | 50 |
| 3.1.1 <i>Área de Recepción y Cuarentena.</i> | 51 |
| 3.1.2. <i>Área de Materiales Aprobados.</i> | 51 |
| 3.1.3. <i>Área de Materias Sujetas a Control Especial.</i> | 51 |
| 3.1.4. <i>Módulo de Surtido de Materias Primas.</i> | 52 |
| 3.1.5. <i>Área de Pesado y Ordenes Surtidas.</i> | 52 |
| 3.1.6 <i>Área de Muestreo.</i> | 52 |
| 3.1.7. <i>Área de Materiales de Acondicionamiento.</i> | 52 |
| 3.1.8. <i>Área de Materiales Rechazados y Obsoletos.</i> | 52 |
| 3.1.9. <i>Área de Devoluciones.</i> | 52 |
| 3.1.10. <i>Almacén de Productos Inflamables.</i> | 53 |
| 3.1.11. <i>Área Especial.</i> | 53 |
| 3.1.12. <i>Almacén de Muestras de Retención.</i> | 53 |
| 3.1.13. <i>Almacén de Graneles.</i> | 53 |
| 3.1.14. <i>Área de Cuarentena de Productos Terminados.</i> | 53 |
| 3.1.15. <i>Almacén de Productos Terminados Aprobados.</i> | 53 |
| 3.2. PRODUCCIÓN. | 54 |
| 3.2.1. <i>Sólidos no Estériles.</i> | 54 |
| 3.2.2. <i>Líquidos y Semisólidos no Estériles.</i> | 56 |
| 3.2.3 <i>Estériles.</i> | 57 |
| 3.2.4 <i>Penicilínicos.</i> | 61 |
| 3.3 CONTROL DE CALIDAD. | 62 |
| 3.3.1 <i>Sección de Análisis Químicos.</i> | 62 |
| 3.3.2. <i>Sección de Análisis Microbiológicos.</i> | 62 |
| 3.3.3. <i>Sección de Análisis Físicos.</i> | 63 |
| 3.3.4. <i>Sección del Equipo de Laboratorio.</i> | 63 |
| 3.3.5. <i>Sección del Área Estéril.</i> | 64 |
| 3.3.6. <i>Sección del Bioterio.</i> | 64 |
| 3.3.7 <i>Sección para el Almacén de Reactivos.</i> | 66 |
| 3.4 ÁREAS AUXILIARES. | 68 |
| 3.4.1. <i>Sección para el Almacén de la Documentación.</i> | 68 |
| 3.4.2. <i>Sección Administrativa</i> | 69 |
| 3.4.3. <i>Vestidores.</i> | 70 |
| 3.4.4. <i>Comedor.</i> | 70 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4.5. <i>Mantenimiento.</i> | 70 |
| 3.4.6. <i>Servicio Medico.</i> | 70 |
| CAPITULO 4. PERSONAL. | 71 |
| 4.1 TIPOS DE PERSONAL. | 71 |
| 4.1.1. <i>Administrativo.</i> | 71 |
| 4.1.2. <i>Clave.</i> | 71 |
| 4.1.3. <i>Químicos.</i> | 72 |
| 4.1.4. <i>Obreros de Producción.</i> | 72 |
| 4.2 CAPACITACIÓN. | 72 |
| 4.3 MOTIVACIÓN. | 74 |
| 4.4 HIGIENE Y SEGURIDAD. | 75 |
| 4.5. INDUMENTARIA. | 75 |
| CAPITULO 5. EQUIPO. | 78 |
| 5.1 DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN. | 78 |
| 5.2 LOCALIZACIÓN. | 79 |
| 5.3 MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA. | 80 |
| 5.4 OPERACIÓN. | 81 |
| 5.4.1 <i>Equipo para la Producción de Sólidos.</i> | 82 |
| 5.4.1.1 <i>Mezclado.</i> | 82 |
| 5.4.1.2. <i>Secado.</i> | 83 |
| 5.4.1.3. <i>Molienda.</i> | 84 |
| 5.4.1.4. <i>Tableteado.</i> | 84 |
| 5.4.1.5. <i>Recubrimiento.</i> | 85 |
| CAPITULO 6. ASPECTOS COMPUTACIONALES | 87 |
| 6.0.1 <i>Hardware requerido para desarrollar BUPRAMA.</i> | 88 |
| 6.0.2 <i>Software requerido para desarrollar BUPRAMA.</i> | 88 |
| 6.0.3. <i>Authoring requerido para desarrollar BUPRAMA.</i> | 89 |
| 6.1 CARACTERÍSTICAS DEL AUTHORING UTILIZADO PARA DESARROLLAR A BUPRAMA. | 89 |
| 6.2. DISEÑO DE ELABORACIÓN DEL SISTEMA INFORMATICO COMPUTACIONAL BUPRAMA EN AMBIENTE MULTIMEDIA | 92 |
| 7. RESULTADOS. | 96 |
| 7.1 DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA INFORMATICO COMPUTACIONAL BUPRAMA. | 96 |
| 7.2 MANUAL DE USUARIO. | 96 |
| 7.2.1. <i>Guía de Instalación.</i> | 101 |
| 7.2.2 <i>Como Ejecutar el Programa.</i> | 101 |
| 7.3 PANTALLAS DEL SISTEMA INFORMATICO COMPUTACIONAL BUPRAMA. | 103 |

| | |
|-----------------------|------------|
| 8.0 DISCUSIÓN. | 131 |
| CONCLUSIONES. | 134 |
| BIBLIOGRAFIA. | 136 |

ÍNDICE DE FORMATOS

| | Págs |
|--|------|
| Formato 1. Encabezado de un Procedimiento Estándar de Operación | 15 |
| Formato 2. Etiqueta de equipo calibrado. | 21 |
| Formato 3. Etiqueta de equipo fuera de servicio. | 21 |
| Formato 4. Etiqueta de equipo limpio. | 21 |
| Formato 5. Etiqueta de instrumento calibrado. | 21 |
| Formato 6. Orden de producción. | 23 |
| Formato 7. Protocolo de validación. | 30 |
| Formato 8. Manifiesto para empresa generadora de residuos peligrosos. | 47 |
| Formato 9. Reporte semestral de residuos peligrosos enviados para su reciclaje, tratamiento, incineración y confinamiento. | 48 |

ÍNDICE DE DIAGRAMAS

| | Págs |
|--|------|
| Diagrama 1. Pasos a seguir durante el desarrollo de un PEO. | 13 |
| Diagrama 2. Ciclo de validación de un proceso automatizado. | 36 |
| Diagrama 3. Ciclo de validación de un proceso no automatizado. | 37 |
| Diagrama 4. Pasos a seguir durante un proceso de validación prospectiva. | 40 |
| Diagrama 5. Requisitos para un candidato de validación retrospectiva. | 41 |
| Diagrama 6. Pasos de una validación retrospectiva. | 42 |
| Diagrama 7. Ciclo de entrenamiento y desarrollo. | 73 |
| Diagrama 8. Diagrama de flujo de datos | 93 |
| Diagrama 9. Mapa de navegación del sistema informático computacional BUPRAMA | 100 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | Págs |
|---|------|
| Tabla 1. Procedimiento del tratamiento y disposición final de algunos reactivos. | 44 |
| Tabla 2. Clasificación del sistema de aire para la fabricación de productos estériles | 57 |
| Tabla 3. Recomendaciones de humedad relativa y temperatura para animales comunes de laboratorio | 65 |
| Tabla 4. Recomendaciones de espacio mínimas para animales de laboratorio. | 66 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | Págs |
|--|------|
| Figura 1. Flujo adecuado en un área estéril. | 59 |
| Figura 2. Flujo adecuado en un área de preparación de líquidos estériles. | 60 |
| Figura 3. Arreglos de áreas administrativas dentro de la planta no recomendados. | 69 |
| Figura 4. Arreglos de áreas administrativas dentro de la planta no recomendados. | 69 |
| Figura 5. Arreglo del área administrativa recomendado. | 69 |
| Figura 6. Arreglo del área administrativa recomendado. | 69 |
| Figura 7. Instalación de un bombo utilizando el concepto de área técnica. | 79 |
| Figura 8. Instalación de un tanque para mezclado utilizando el concepto de área técnica. | 79 |

RESUMEN.

En la industria farmacéutica, las Buenas Prácticas de Manufactura son el aspecto fundamental para conseguir productos de calidad; conocerlas y sobre todo implementarlas requieren del manejo de mucha información, la cual esta en constante evolución. Para apoyar esta necesidad, se planteó el desarrollo de un sistema multimedia denominado BUPRAMA, el cual contempla algunos de los aspectos que fueron considerados como los de mayor importancia de las Buenas Prácticas de Manufactura, de acuerdo a las necesidades presentadas por la industria farmacéutica y las necesidades de desarrollo de los futuros Químicos Farmacéuticos Biólogos.

El desarrollo de BUPRAMA, involucro la recopilación, organización, depuración y sistematización de la información, así como toda una metodología del diseño, haciendo uso de hipertexto, hipermedia, la generación de la interface del usuario, la edición e inserción de imágenes, archivos de sonido y animaciones, todo esto con el fin de obtener una herramienta de enseñanza útil para los estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, en especial para aquellos con orientación farmacia, los cuales tengan el acceso a la información de manera fácil, rápida, amena y sobre todo interactiva, ya que ellos tienen la oportunidad de escoger el orden de la información y la velocidad de consulta.

BUPRAMA es un sistema informatico computacional, realizado en con un authoring Multimedia Toolkit, el cual consta con 200 pantallas, más de 100 imágenes, 50 palabras claves y 12 objetos gráficos (diagramas y formatos) en las cuales se tratan puntos como: la importancia de las Buenas Prácticas de Manufactura, su relación con el Control de Calidad y el Aseguramiento de Calidad (introducción), los documentos técnicos, las características de las diferentes áreas que conforman a la industria farmacéutica, el tipo de personal e indumentaria, y las características del equipo; todo esto apoyado con imágenes, diagramas, animaciones, archivos de sonido y palabras clave.

Entre las características de BUPRAMA podemos señalar que es muy versátil, ya que permite tener acceso a la información de manera fácil, rápida, interactiva (el usuario elige el orden de la información y la velocidad de consulta) y además, no esta limitada a ser usada en la computadora (la cual puede ser desde una 286 hasta una pentium), ya que puede ser utilizado mediante acetatos, diapositivas o vídeo.

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de la industria farmacéutica es el de elaborar medicamentos de calidad, dentro de las características de calidad podemos mencionar por una parte las especificaciones del producto y por otra la calidad en el servicio al cliente el cual involucra la eficiencia en la entrega del producto; además de conseguir la calidad es necesario también que esta sea de manera constante y sobre todo que se consiga a la primera, esto es que no sea necesario el reprocesar el producto, modificar algún parámetro durante el proceso para conseguirla, etcétera; para lograr esto es necesario contar con una serie de requisitos que van más allá de tener el equipo o instrumentos más sofisticados o las instalaciones más costosas.

Uno de los aspectos (el fundamental) para conseguir los productos de calidad, es la *implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura*, sin embargo estas normas están en constante evolución, lo cual hace demasiado complejo tan solo el conocerlas, además de esto, la información se presenta en algunas ocasiones demasiado dispersa o superficial.

Es por esta razón que se planteo el desarrollo de un Manual de Buenas Prácticas de Manufactura en un Sistema Informatico Computacional en ambiente Multimedia, el cual permitiera tener acceso a la información de manera amena, fácil, rápida y sobre todo interactiva.

Para el desarrollo del sistema fue necesario la recopilación, organización, depuración y sistematización de la información y del material gráfico, así como el uso de un *authoring* que permitiera la integración de medios, de una manera fácil, rápida, y que se navegará a través del sistema de una forma no lineal, por esta razón se utilizó el *authoring Asimetrix Toolbook 1.5 y 3.1* el cual además gracias a su programación orientada a objetos permiten establecer la función de estos de manera sencilla (ya que utiliza para la programación un lenguaje muy parecido al ingles), y tiene una gran diversidad de formas de navegación, con lo cual es posible establecer el tipo de navegación más apropiada; además fue necesario una metodología para el diseño, la cual involucro la planificación, concepción, desarrollo, depuración y corrección del sistema.

El sistema multimedia de Buenas Prácticas de Manufactura denominado BUPRAMA consta de cinco libros en donde se trata una Introducción de las Buenas Prácticas de Manufactura, la documentación técnica, las instalaciones, el personal y el equipo; y un libro de ayuda con la forma de ventana de dialogo; con un total de 200 paginas, con más de 100 imágenes de apoyo, 50 palabras clave (las cuales sirven para definir el termino, o dar más información al respecto), 12 objetos gráficos, este sistema será entregado a las instancias correspondientes.

En la actualidad no se tienen reportes de sistema multimedia diseñados en el país en el área farmacéutica, solo se tiene el antecedente de un trabajo de tesis sobre mezclado realizado por Q.F.B. Rafael M. (1997); en el área de biología se tienen el desarrollo de una clave taxonómica realizado por M en C Rivera G. (1997) y diversos antecedentes de como desarrollar sistemas multimedia como los desarrollados por: Cervantes y col. (1993), Pasut (1993), Perzylo (1992), Fleiser (1993), pero los cuales no mencionan el método de diseño.

El presente trabajo consta de los siguientes capítulos, los capítulos farmacéuticos tienen la misma profundidad que la mostrada en el sistema, pero el tratamiento a la información fue diferente, ya que este es básicamente información escrita:

Capítulo 1: Introducción, se aborda la evolución de la relación entre las Buenas Prácticas de Manufactura, Control de Calidad y Aseguramiento de Calidad; las funciones e importancia de cada uno de estos de manera independiente y la historia del cómo y por qué surgieron las Buenas Prácticas de Manufactura.

Así también se mencionan las normas y agencias u organismos que están relacionados con las Buenas Prácticas de Manufactura como lo son: *Food Drug Administration (FDA)*, las normas ISO9000 y las normas mexicanas, indicando las funciones de cada una de estas de forma general.

Capítulo 2: Documentación Técnica, se aborda la importancia de contar con un sistema de documentación apropiado para la industria farmacéutica, mencionando los documentos técnicos necesarios, como lo son: Procedimientos Estándar de Operación, Procedimientos de Fabricación, Protocolos de Validación, entre otros, indicando el uso y características de cada uno de ellos.

Capítulo 3: Instalaciones, se mencionan las características arquitectónicas de las instalaciones, y todo los aditamentos relacionados para su buen funcionamiento como son: tipo de coladeras, ventanas paredes, pisos, techos, entre otros, de manera general.

Se indican las diferentes áreas que conforman un almacén (área de recepción, cuarentena de materias primas, materias primas aprobadas, surtido de materiales, entre otros), el área de producción (sólidos no estériles, líquidos y semisólidos no estériles, estériles y penicilínicos), la de control de calidad (sección para análisis físicos, químicos, microbiológicos, entre otros) así como las auxiliares (almacén de documentación, vestidores, servicio médico, mantenimiento y comedor); indicando en cada una de ellas las características mínimas necesarias para su buen funcionamiento.

Capítulo 4: Personal, se indican los diferentes tipos de personal, las características de cada uno de ellos, y se hace énfasis en la necesidad de contar con programas de capacitación apropiados, así como la importancia de la motivación para lograr la calidad del producto deseada, además de esto se mencionan de manera general la indumentaria necesaria para las diferentes actividades.

Capítulo 5. Equipo, se abordan los aspectos de diseño, construcción e instalación del equipo, y se muestran las características generales de los equipos utilizados para la manufactura de sólidos no estériles.

Capítulo 6. Aspectos Computacionales, se mencionan las características de los sistemas multimedia y las necesidades para su desarrollo.

Capítulo 7. Resultados, aquí se menciona las características de BUPRAMA, se muestran las pantallas que conforma al sistema y finalmente se da una guía para su instalación.

Capítulo 8. Discusión, menciona si cumple con las características necesarias para ser considerado como un sistema informático computacional y por ende para tomarse en cuenta como una herramienta útil de enseñanza.

Finalmente se dan las conclusiones y las referencias.

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL.

Elaborar un sistema informático computacional en ambiente multimedia como una herramienta alternativa de enseñanza de las Buenas Prácticas de Manufactura en las áreas de Tecnología Farmacéutica y Control de Calidad.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- ◊ Recopilar la información y material gráfico básico acerca de las Buenas Prácticas de Manufactura que permita conocer la importancia de este término en el control y elaboración de Medicamentos.
- ◊ Organizar la información y material gráfico básico acerca de las Buenas Prácticas de Manufactura que permita conocer la importancia de este término en el control y elaboración de Medicamentos.
- ◊ Depurar la información y material gráfico básico acerca de las Buenas Prácticas de Manufactura que permita conocer la importancia de este término en el control y elaboración de Medicamentos.
- ◊ Sistematizar la información y material gráfico básico acerca de las Buenas Prácticas de Manufactura que permita conocer la importancia de este término en el control y elaboración de Medicamentos.
- ◊ Diseñar el sistema de información computacional multimedia que integre los aspectos más importantes considerados por las Buenas Prácticas de Manufactura.
- ◊ Diseñar la interfaz de usuario para ser usada en el sistema computacional.
- ◊ Desarrollar el sistema computacional en ambiente Multimedia abarcando los temas concernientes a las Buenas Prácticas de Manufactura.
- ◊ Revisar y depurar el sistema computacional.
- ◊ Elaborar los manuales técnico y de usuario que apoyen el uso del sistema

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

El desarrollo de un sistema informático computacional en ambiente Multimedia apoya la enseñanza de los fundamentos, importancia e implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en el área farmacéutica.

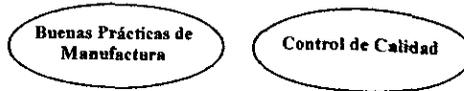
CAPITULO 1
INTRODUCCIÓN

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

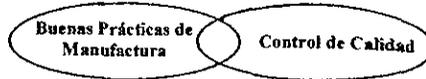
Para poder entender y ubicarnos en el contexto de las Buenas Prácticas de Manufactura, es necesario conocer cual es su relación con el Control de Calidad y el Aseguramiento de la Calidad, y la funciones de cada uno de ellos.

Según Sharp J (1991)¹, menciona que la relación de estos tres ha ido evolucionando con el tiempo de la siguiente manera:

- a) Colocar al Control de Calidad y a las Buenas Prácticas de Manufactura como entidades con fines independientes.



- b) Colocar al Control de Calidad y a las Buenas Prácticas de Manufactura como entidades separadas, pero con algunos fines en común.



- c) Tomar al Control de Calidad como una parte de las Buenas Prácticas de Manufactura.



- d) Tomar a las Buenas Prácticas de Manufactura como una parte del Control de Calidad.



¹ Sharp J., "Good Manufacturing Practice". *Philosophy and Applications*. Interoharm Press. U.S.A.. 1991. págs. 50-51.

- e) Tomar el Control de Calidad como una parte de las Buenas Prácticas de Manufactura, y a estas como una parte del Aseguramiento de Calidad.



De las relaciones que presenta el autor, la que se va a tomar en cuenta en el presente trabajo es la que coloca al Control de Calidad como una parte de las Buenas Prácticas de Manufactura y a estas como una parte del Aseguramiento de la Calidad, esto por las funciones que realizan cada una de ellas, las cuales son descritas a continuación.

1.0.1 ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

El aseguramiento de calidad² es un conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza apropiada de que un producto o servicio cumpla con los requisitos de calidad especificados para su uso.

En el texto de Buenas Prácticas de Manufactura (parte I-A)³ se indica que un sistema de aseguramiento de calidad adecuado para la fabricación de productos farmacéuticos debe garantizar que:

1. Los productos farmacéuticos estén diseñados y desarrollados de manera que se tomen en cuenta los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura y otros códigos asociados, como son las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC);
2. Se especifiquen claramente y por escrito las operaciones de producción y control, y se adopten los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura;
3. Las responsabilidades directivas estén claramente especificadas en las descripciones de puesto;
4. Se lleven a cabo todos los controles necesarios para las materias primas, productos intermedios, productos a granel y otros controles durante el proceso, calibraciones y validaciones;

² Bishara R. H. y Kaminski E. E.. "Measuring Quality Performance" *Pharmaceutical Technology*. 1994. No. 3. Vol. 19. págs 140-152.

³ Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos (Parte I-A)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1995. No. 3 . Vol. 26 . págs. 24-38.

5. Los productos farmacéuticos no se venden o surten antes de que las personas autorizadas certifiquen que cada lote de productos se hayan fabricado, controlado y se asegure que cumplen con las especificaciones.
6. Existan convenios satisfactorios para asegurar, tanto como sea posible, que los productos farmacéuticos son almacenados por el fabricante, distribuidos y posteriormente manejados de manera que se mantenga la calidad a través de su vida de anaquel;
7. Exista un procedimiento para autoinspección y auditoría de calidad que regularmente valore la eficacia y aplicabilidad del sistema de Aseguramiento de Calidad.

El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos a fin de asegurar que sean adecuados para el uso propuesto, que cumplan con los requisitos de la autorización de mercado y que no ponga en peligro a los pacientes por inadecuada seguridad, calidad⁴ o eficacia. Para conseguir el objetivo de calidad confiable debe haber un sistema de Aseguramiento de Calidad diseñado de manera comprensible y puesto en práctica correctamente, incorporando Buenas Prácticas de Manufactura y criterios de administración de la calidad; deberá estar completamente documentado y su efectividad verificada. Todas las partes del sistema de Aseguramiento de Calidad deberán estar adecuadamente asesoradas por personal competente y contar con áreas, equipo e instalaciones suficientes.

1.0.2 CONTROL DE CALIDAD

El control de calidad⁵ es la parte de las Buenas Prácticas de Manufactura a la que le atañen el muestreo, las especificaciones⁶, las evaluaciones, la organización, la documentación y los procedimientos de liberación, los cuales aseguran que se llevan a cabo las pruebas necesarias y que los materiales no se liberan para su uso ni los productos para su venta o distribución, hasta que su calidad se considera satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

El departamento de control de calidad debe ser independiente de otros departamentos (especialmente de producción) y estar bajo la autoridad de una persona con cualidades y experiencia apropiadas, que disponga de uno o varios laboratorios de control. Deben estar disponibles los recursos adecuados para garantizar que todos los convenios de control de calidad se lleven a cabo de manera efectiva y confiable.

⁴ En la propuesta de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica. *Diario Oficial*. Viernes 24 de Noviembre de 1995. Calidad se define: " Aptitud del medicamento para el uso al cual se destine, la cuál es determinada por a) su eficacia ponderada en relación a su seguridad de acuerdo a la declaración rotulada o aquella promovida por el fabricante y b) su conformidad a las especificaciones de identidad, concentración, pureza y otras características. Se entiende que estos dos grupos de factores son independientes, puesto que las especificaciones son establecidas para garantizar la eficacia y la seguridad.

⁵ a) Boehler J. P.. "Pharmaceutical Quality-15-year retrospective". *Pharmaceutical Technology Suppl. 1*. 1992. págs 38, 40, 42 y 44.

b) Morton S. D.. "Look at GLP's and Quality Assurance". *Pharmaceutical Technology*. 1983. págs. 38, 40 y 42.

⁶ En la propuesta de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993. Especificación se define: Documento que establece los requisitos o exigencias que el producto o servicio debe cumplir.

Los requerimientos y funciones básicas del control de calidad son los siguientes:

1. Debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos apropiados y aprobados para el muestreo, inspección y evaluación de materias primas⁷, materiales⁸, productos intermedios, a granel⁹, terminados¹⁰ y donde sea conveniente vigilar las condiciones ambientales para los propósitos de Buenas Prácticas de Manufactura.
2. Deben tomarse muestras de materias primas, materiales de empaque y productos intermedios, a granel y terminados, mediante métodos y personal autorizados por el departamento de control de calidad.
3. Establecer, validar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad.
4. Registrar que se realizaron correctamente todos los procedimientos de muestreo, pruebas, y que se investiguen todas las desviaciones.
5. Verificar que los productos terminados tengan y mantengan los ingredientes acordes a su composición cualitativa y cuantitativa, y que estos sean de la pureza¹¹ y potencia¹² requerida, que estén en su envase¹³ y con su etiqueta correcta.
6. Liberar para su venta o distribución los lotes de producto terminado, solo después de la evaluación (por la persona o personas pertinentes), de los registros de inspección, análisis y producción pertinentes, que certifiquen que el producto cumple con los requisitos de la autorización de comercialización.

⁷ En la ley general de salud se define Materia Prima como: Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos.

⁸ En la ley general de salud se define Material como: Los insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos.

⁹ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define Producto a Granel como: Cualquier material procesado que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva y el cual solo requiere ser empacado antes de convertirse en producto terminado.

¹⁰ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se denomina Producto Terminado: A aquel producto farmacéutico que ha pasado por todas las fases de producción y acondicionamiento (llenado, empaquetamiento y rotulación), después de ser liberado, el producto terminado constituye el medicamento listo para la venta.

¹¹ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define Pureza como: El grado en el cual otra entidad química o biológica esta presente en una sustancia, en el caso específico de medicamento, se refiere al grado en que ellos están libre de contaminantes potencialmente dañinos, incluyendo otras sustancias, principios activos, productos de degradación, subproductos de síntesis y microorganismos.

¹² En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 Potencia se define como: La actividad terapéutica o biológica del producto farmacéutico tal como es indicada por las pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada. La potencia se expresa por ejemplo, en términos de unidades de comparación contra un patrón.

¹³ En la ley general de salud Etiqueta se define como: Cualquier señal o símbolo escrito, impreso o gráfico visual o adherido que mediante un código de interpretación indica el contenido.

7. Deben conservarse suficientes muestras de materias primas y productos para permitir un posterior examen del producto si es necesario; la muestra de retención debe conservarse en su empaque final a menos que este sea excepcionalmente grande.

El departamento de control de calidad, como un todo, también tendrá otras funciones, como son evaluar, mantener y conservar los estándares de referencia de sustancias; garantizar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos; asegurar que la estabilidad de las materias primas y de los productos farmacéuticos están conforme a las normas preestablecidas; participar en la investigación de quejas relacionadas con la calidad del producto; e intervenir en la protección ambiental. Todas estas operaciones deben realizarse de acuerdo con procedimientos escritos y documentarse cuando sea necesario.

1.0.3. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

Las Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos, es un conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar en todo momento, la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad y pureza. Las Buenas Prácticas de Manufactura se dirigen antes que nada a disminuir los riesgos, inherentes en cualquier fabricación farmacéutica. Tales riesgos son esencialmente de dos tipos: contaminación cruzada¹⁴ y mezclas equivocadas, ocasionadas por un error en el etiquetado de los envases. Las Buenas Prácticas de Manufactura consideran que:

1. Todos los procesos de manufactura están claramente definidos y sistemáticamente revisados, además de que se demuestra su capacidad para generar productos farmacéuticos de manera consistente con la calidad requerida (que cumple con las especificaciones).
2. Se controlan los pasos críticos en los procesos de manufactura y cualquier cambio insignificante hecho a estos.
3. Se proporcionan instalaciones, personal calificado y adecuadamente capacitado; áreas para almacenar, transportar y realizar apropiadamente las diferentes tareas, y de acuerdo al material que se utilice; equipo, servicios; materiales, envases y etiquetas correctos para las diferentes tareas; procedimientos e instrucciones aprobadas.
4. Las instrucciones y los procedimientos están redactados en un lenguaje claro y preciso, y están adaptadas a las instalaciones con las que se cuenta.
5. Los registros se realizan (manualmente y/o por medio de instrumentos de registro) durante la manufactura para demostrar que se ha cumplido con todos los pasos requeridos por los procedimientos e instrucciones definidos, y que se han obtenido la cantidad y la calidad del producto que se esperaban, cualquier desviación significativa es totalmente registrada e investigada.
6. Se almacenan y distribuyen correctamente los productos, lo cual minimiza cualquier riesgo con respecto a su calidad.

¹⁴ En el proyecto de norma oficial mexicana se define Contaminación Cruzada como: La presencia en un producto de entidades físicas, químicas o biológicas ajenas, procedentes de otros procesos de fabricación.

7. Se cuenta con un sistema para el retiro de cualquier lote¹⁵ del mercado.
8. Los registros que abarcan la manufactura y distribución, se conservan en forma comprensible y accesible, lo cual permite examinar las quejas relativas a productos en el mercado, y la investigación de la causa de los defectos de calidad, para tomar las medidas apropiadas para prevenir que se repitan tales defectos.

La función principal del Control de Calidad es la de *verificar* la calidad del producto, la de las Buenas Prácticas de Manufactura (representada por el departamento de producción) la de *producir* esa calidad y finalmente o mejor en primer instancia el Aseguramiento de Calidad se va a encargar de *diseñar* las condiciones propicias para producir esa calidad. Es necesario establecer que aunque estas funciones parecen completamente independientes no lo son ya que es necesario para el buen funcionamiento de un industria farmacéutica el que exista una retroalimentación de estos departamentos y de todos aquellos cuya función lo involucren directa o indirectamente en la calidad del producto¹⁶.

1.1 HISTORIA

La fabricación y control de los medicamentos ha sido desde su inicio una de las grandes preocupaciones del hombre y por ello las administraciones públicas sintieron muy pronto la necesidad de establecer normas que ayudaran a garantizar la calidad, eficacia e inocuidad de los medicamentos.

Así, vemos cómo ya en 1736 se reglamentó en Virginia E.U.A. la venta de fármacos, mediante una ley que podríamos considerar como el primer paso en el control sanitario del medicamento y que en 1813 se reguló la distribución y suministro de las vacunas¹⁷. Un hito histórico e importante en ese sentido fue la constitución de la *Food and Drug Administration (FDA)* en Estados Unidos de América en el año 1906, institución que se fundó como respuesta a las alteraciones observadas en el envasado de ciertos alimentos y a la muerte en 1902 de varios niños a causa de reacciones secundarias adversas que provocaron unas antitoxinas administradas para combatir el tétanos y la difteria. El objetivo inicial fundamental de la *Food and Drug Administration* era la regulación y control de todos los parámetros y procesos inherentes a los alimentos y a los medicamentos, tales como las especificaciones analíticas, características químicas, físicas y fisicoquímicas, condiciones de envasado, etc. Sin embargo, posteriormente, se observó que estos aún eran insuficientes, ya que en 1937 se dieron, a causa de la ingestión de un *elixir*¹⁸ de sulfanilamida mal controlado, diversas intoxicaciones graves que llevaron al presidente Roosevelt a firmar un acta el 25 de junio de 1938 en

¹⁵ En la ley general de salud se define Lote como: Una cantidad específica de cualquier materia prima o producto que haya sido elaborado bajo condiciones equivalentes de operación y durante un periodo de tiempo determinado.

¹⁶ Algunos de los departamentos que podríamos pensar ajenos a la calidad del producto son el de planeación, compras y ventas, pero hay que considerar que la calidad del producto no solo se basa en el cumplimiento de las especificaciones sino también en la eficiencia de las entregas.

¹⁷ Sabater J. y Vilumara T. A.. "Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) y Garantía de Calidad (Quality Assurance). Principios Básicos". Ediciones Díaz Santos. 1988. págs. 1-5.

¹⁸ La ley general de salud define a Elixir como: Solución hidroalcohólica que contiene él o los principios activos y aditivos; contiene generalmente sustancias saborizantes así como aromatizantes. El contenido de alcohol puede ser del 5 al 18 %.

la que se regulaba de una manera mucho más estricta y rigurosa la seguridad e inocuidad de los medicamentos.

Esta acta evolucionó y se amplió en los años posteriores, realizándose siete enmiendas para llegar al año 1962 en donde, debido a la detección de intoxicaciones provocadas por contaminación cruzada durante la fase de fabricación o acondicionamiento en algunos laboratorios, se redactaron e introdujeron las primeras "*Good Manufacturing Practices*" que no eran más que una reforma mejorada de la "*Food, Drug and Cosmetics Act*", estas normas recogían toda la experiencia acumulada a la fecha, regulando la necesidad de documentar cada una de las operaciones de control realizadas, conocer exactamente la historia de todos los lotes, asegurar la ausencia de contaminación, etc.

Sin embargo, a pesar de la importancia de las Buenas Prácticas de Manufactura su historia no tiene más de 40 años, (ya que en 1976 se publicó la primera edición de "*Good Manufacturing Practices*"), aunque existen publicaciones las cuales dieron la dirección al aseguramiento de calidad, y a las Buenas Prácticas de Manufactura de hoy en día, como:

"*Manufacture, Control and Distribution of Drugs*", un documento canadiense, que fue publicado en 1957, y que habla acerca de "*Good Manufacturing Practices*" sin hacer uso del termino.

El primer proyecto de norma de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Buenas Prácticas de Manufactura ("*GMP*", "*Good Manufacturing Practices*") preparado en 1967 a solicitud de la Vigésima Asamblea de Salud Mundial por un grupo de especialistas. Posteriormente se presentó en la vigésima primera asamblea de Salud Mundial bajo el título de "Proyecto de Norma para las Buenas Prácticas de Manufactura en la Fabricación y Control de Calidad de Fármacos y Especialidades Farmacéuticas", y se aceptó. Este texto se reprodujo (con algunas revisiones) en 1971 en el suplemento a la *Segunda Edición de la Farmacopea Internacional*.

Pero el más importante documento de los estatutos reales sobre *Good Manufacturing Practices*, fue el publicado por Taylor, en el *Journal of American Pharmaceutical Association* en 1947 es el documento pionero de las Buenas Prácticas de Manufactura, en él, Taylor no emplea simplemente el término de "**Control de Calidad**", sino que se refiere únicamente a "**Control**", "**Procedimientos de Control**", "**Control de Manufactura**", "**Control de Empaquetamiento**" y así, sin usar todavía el termino "*Good Manufacturing Practices*" y "Aseguramiento de Calidad"; sin embargo en el Taylor citado en Sharp¹⁹ (1991 pag 50-51) [...] dice: "los procedimientos de control deben involucrar todos los hechos o circunstancias, en la elaboración completa de un medicamento, que pueden influir en la calidad; ellos deben permitir inquirir dentro de toda la fase de compra, manufactura, empaquetamiento, almacenado y etiquetado". En él también se discuten otras circunstancias como los métodos y fórmulas maestras de manufactura y las historias de orden de manufactura.

Sin embargo, el texto de la *Good Manufacturing Practices* se ha revisado desde 1975. Desde entonces ha habido un desarrollo considerable en las Buenas Prácticas de Manufactura y han aparecido importantes documentos nacionales e internacionales, incluyendo nuevas revisiones.²⁰

¹⁹ Sharp J., " Good Manufacturing Practice. Philosophy and Applications". Intheroharm Press. USA. (1991). Pag 50-51.

²⁰ Algunos de los documentos internacionales son:
Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice. 1983. Londres, *Her Majesty's Stationary Office*, 1983 ("Gufa naranja"). (Sustituida por la Guía EEC en 1992).

En años recientes han aparecido nuevos tipos de guías aplicables a la manufactura de fármacos químicos a granel, y varios documentos nacionales e internacionales "Good Manufacturing Practices", algunos de ellos son descritos a continuación.

1.1.1 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)²¹

La FDA (*Food and Drug Administration*) es una agencia federal regulativa con sede en Estados Unidos de América, que se forma en 1906, con el fin de regular y controlar todos aquellos parámetros y procesos inherentes a los alimentos y a los medicamentos, tales como las especificaciones analíticas, características químicas, físicas y fisicoquímicas, condiciones de envasado, etc..

La FDA promulga dos tipos de regulaciones:

1. De tipo sustantivo.
2. De tipo interpretativo.

En un principio las *Good Manufacturing Practices* que se encuentran en el 21 CFR 211²² fueron una especie de regulaciones interpretativas, pero esto provocó una serie de confusiones, por lo cual en la actualidad son del tipo sustantivo.

Como se indica en el acta federal de alimentos, medicamentos y cosméticos, "todos aquellos medicamentos introducidos en el comercio de los Estados Unidos Americanos, incluyendo medicamentos exportados y los importados de otros países; manufacturadores que se encuentran en otros países y exportan a los Estados Unidos Americanos serán inspeccionados por la *Food and Drug Administration*, y aquellos medicamentos individuales que quieran entrar al mercado estadounidense serán sujetos a una examinación exhaustiva, incluyendo pruebas de laboratorio".

Por tal razón la *Food and Drug Administration* tiene la autoridad para negar la entrada a cualquier medicamento, si este tiene una seguridad, identidad, potencia o pureza dudosa; de igual manera puede impedir la salida de un medicamento de calidad dudosa²³.

Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutiques. París, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale, Secrétariat d'état chargé de la Santé, Direction de la Pharmacie et du Médicament, 1985 . (Sustituida por la guía ECC 1992).

ASEAN Good Manufacturing Practices Guidelines, 2ª ed., Association of South East Asian Nations, 1988.

Good Manufacturing Practice for Medicinal products in the European Communities, 1992.

Guide to Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products. Convention for the mutual recognition of Inspection in Respect of Manufacture of Pharmaceutical Products (PIC), 1992.

²¹ Willig S. H., Tuckerman M. M. y Hityehngs IV W. S.. "Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. A Plan for Total Quality Control". Second Edition, Revised and Expanded. Marcel Dekker. 1994. págs V, VI, VII, 1y 2.

²² El 21 CFR 221 es el título 21 del Código de Regulaciones Federales (*Code of Federal Regulations*), el cual está dividido en 9 volúmenes, en donde del 200-299 contiene lo correspondiente a las *Current Good Manufacturing Practices*.

²³ Como puede observarse la *Food Drug Administration* emite (a nuestro muy particular punto de vista) normas de tipo proteccionista, ya que de alguna manera favorece solo a las industrias farmacéuticas de origen estadounidense, y no como en el caso de las normas ISO las cuales favorecen a la Comunidad Económica Europea (EEC).

1.1.2. NORMAS OFICIALES MEXICANAS

Jiménez E. L. (1995)²⁴ indica que existen varios tipos de Normas Oficiales Mexicanas (NOMs) las cuales son:

a) Normas Oficiales Mexicanas Obligatorias: Son emitidas por las entidades regulatorias y tienen carácter obligatorio. Las características que debe cumplir la elaboración de una Norma Oficial Mexicana son las siguientes:

1. Describir lo que existe hasta ese momento, esto es, realizar un análisis de la regulación o normas ya existentes relacionadas con el tema.
2. Realizar un análisis de la reglamentación internacional correspondiente.
3. Realizar un estudio costo-beneficio, que muestre las ventajas que en términos monetarios la sociedad puede recibir de la norma.
4. Que se publique para su consulta pública.

b) Normas mexicanas voluntarias: No tienen carácter obligatorio, y son emitidas por el sector involucrado. Debe someterse a un comité consultivo y seguir el proceso de elaboración de una Norma Oficial Mexicana.

c) Normas mexicanas de emergencia: Son emitidas por la dependencia competente sin mediar ningún proyecto o anteproyecto. Tienen una duración de 180 días, prorrogables por 180 días más, después de los cuales no podrán volver a fungir como normas de emergencia.

Las normas que rigen a la industria farmacéutica son del tipo obligatorio debido al tipo de productos que se elaboran, en algunas ocasiones sería necesario alguna norma de emergencia dependiendo de la seriedad del suceso²⁵.

1.1.3 NORMAS ISO

*Organización Internacional para la Estandarización ó International Organization for Standardization*²⁶ (ISO) es una federación mundial no gubernamental de cuerpos o agencias nacionales que fijan estándares o normas, con sede en Ginebra Suiza, y cuyo propósito es la promulgación del desarrollo internacional, unificación y publicación de estándares industriales²⁷.

²⁴ Jiménez E. L., "Como se emite una Norma Oficial Mexicana". *Informacéutico*. 1995. No. 2. Vol. 22. págs 71-74.

²⁵ En la actualidad se tiene un proyecto de norma oficial sobre las Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica la cuál esta en revisión por las diferentes industrias farmacéuticas que se encuentran dentro del país

²⁶ El objetivo de las normas "ISO" es promulgar el desarrollo de estándares mundiales con el propósito de mejorar la eficiencia en la operaciones y en la productividad, así como reducir el costo de operación.

²⁷ La serie 9000 es un conjunto de estándares genéricos que proveen guías para el manejo de la calidad, e identifica los elementos genéricos del sistema de calidad que son necesarios para obtener seguridad de calidad. ISO 9000 es independiente de cualquier industria o sector económico. Cada compañía individualmente determina cómo implementar estos estándares y como reunir sus necesidades específicas y las necesidades de sus clientes.

ISO trabaja formando Comités Técnicos (TC's) para discutir problemas o puntos particulares. En 1979 se formó el TC 176 para armonizar las actividades internacionales en el manejo de la calidad y los estándares de la seguridad de la calidad, el producto de esto fue el desarrollo de la serie 9000 y las guías pertinentes a ésta.

La serie ISO 9000 cubre un campo amplio de elementos de sistemas de calidad, que son básicos y sin complicación. Una compañía que se haya registrado bajo la serie ISO 9000 puede atestiguar que tiene un sistema de calidad documentado, que está completamente desplegado y seguido consistentemente. Esto no necesariamente implica que la compañía elabora productos de mejor calidad que los de la competencia.

Estos estándares no son para productos y no incluyen requisitos técnicos. Básicamente, requieren que una compañía documente lo que hace, haga lo que documente, realice un juicio crítico del proceso y efectúe cambios cada vez que sea necesario.

Rothery B. (1993)²⁸, menciona los siguientes estándares de la serie ISO 9000:

ISO 8402 Vocabulario de calidad. Este es el estándar internacional que define términos usados a través de las series, para el mutuo entendimiento en comunicaciones internacionales.

ISO 9000 Manejo de la Calidad y Estándares de Seguridad de Calidad. Guías para la selección y uso. Esta es la guía para la selección y uso del estándar correcto.

ISO 9001 Sistemas de Calidad. Modelo para la Seguridad de la Calidad en el Diseño. Desarrollo, Producción, Instalación y Servicio. Este modelo se usa cuando la conformidad se asegura a través del proceso completo, desde diseño hasta servicio.

²⁸ Rothery B., "Definition of ISO 9000". *ISO 9000*. Gower Press. 2^a Edition, 1993. England. págs. 19-23.

Para Mayor información consulte:

- a) Rothery B., "The Standars in Detail". *ISO 9000*. Gower Press. 2^a Edition. 1993. England. págs. 19-23.
- b) Schwener W. L., Lynch M. A., "ISO 9000 Policy Implications for FDA. Taking the Pulse of Increasing Global Use of the ISO Series of Uniform Quality Standars by FDA Regulated Industrues". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1993. No. 3. Vol. 47. págs 101-113.
- c) "Administración de la Calidad y Normas del Aseguramiento de Calidad, Principios para uso y selección (ISO 9000)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1994. No. 6. Vol. 24. págs. 33-37.
- d) "Administración de la Calidad y Normas del Aseguramiento de Calidad, en Diseño, Desarrollo, Producción, Instalación y Servicio (ISO 9001)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1994. No. 1. Vol. 25. págs. 30-35.
- e) Romano S. J., Landsman C. y Moran P. J., "ISO 9000 and the Pharmaceutical Industry: An Overview". *Pharmaceutical Engineering*. 1994. No. 3. Vol. 14. págs 16-18.
- f) "Administración de la Calidad y Normas del Aseguramiento de Calidad, en la Instalación (ISO 9002)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1994. No. 1. Vol. 25. págs. 30-35.
- g) Throm S., "ISO 9000 and the Pharmaceutical Industry. The VFA Perspective". *Pharmaceutical Technology*. 1996. No. 8. Vol. 20. págs 38-41.

ISO 9002 Sistemas de Calidad. Modelo para la Seguridad de la Calidad en la Producción, Instalación y Servicio. Este es muy parecido al *ISO 9001*, pero omite los aspectos de diseño y desarrollo.

ISO 9003 Sistemas de Calidad. Modelo para la Seguridad de la Calidad en la Inspección y Prueba Final. Esta guía se usa cuando el cumplimiento se determina sólo en la inspección y/o prueba final. Un ejemplo puede ser una bodega de distribución.

ISO 9004 Manejo de la Calidad y Elementos de los Sistemas de Calidad. Guías. Provee las pautas o guías a seguir para el establecimiento de un sistema de manejo de la calidad. Este documento se usa en conjunto con los *ISO 9001*, *ISO 9002* o *ISO 9003*, cuando se va a establecer un sistema de manejo de calidad.

ISO 10011-1 Reglas generales para la auditoria de los sistemas de la calidad. Parte 1: Auditorias.

ISO 10011-2 Reglas generales para la auditoria de los sistemas de la calidad. Parte 2: Criterios de calificación de los auditores de los sistemas de calidad.

ISO 10011-3 Reglas generales para la auditoria de los sistemas de la calidad. Parte 3: Gestión de los programas de auditoria.

ISO 10012.1 Requisitos de Aseguramiento de la Calidad de los equipos de medida. Parte 1: Sistemas de confirmación metrológica de los equipos de medida.

ISO 10012-2 Requisitos de Aseguramiento de la Calidad de los equipos de medida. Parte 2: Control de los procesos de medición.

ISO 10013 Guía para desarrollar los manuales de calidad.

ISO/TR 13425 Guía para la selección de métodos estadísticos en normalización y especificación.

ISO Economía de calidad.

Estas normas son del tipo “voluntario”, pero para poder exportar algún producto cualquiera a la Comunidad Económica Europea es necesario estar certificado por ISO.

CAPITULO 2

DOCUMENTACIÓN TÉCNICA

CAPITULO 2. DOCUMENTACIÓN TÉCNICA.

Una buena documentación es parte esencial del sistema de Aseguramiento de Calidad y, como tal, debe estar relacionada con todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura. Su propósito es definir las especificaciones de todos los materiales, métodos de manufactura y de control, asegurar que todo el personal relacionado con la producción sepa qué hacer, cómo hacerlo, dónde hacerlo y cuándo hacerlo, asegurar que las personas autorizadas tienen toda la información necesaria para decidir si deben o no liberar un lote de medicamento para su venta, y proporcionar el camino para la revisión que permita la investigación de la historia de cualquier lote que se sospeche defectuoso. El diseño y uso de documentos depende del fabricante. En ciertos casos, algunos o todos los documentos descritos a continuación pueden estar juntos, pero usualmente se encontrarán por separado.

2.1. PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN²⁹.

C. DeSain^{a b c} y Vercimak^{b c} mencionan que estos documentos describen como se deben de ejecutar varias operaciones de rutina, en el proceso de la manufactura³⁰ de un medicamento³¹, lo cual facilita al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. En ellos están las instrucciones paso a paso de las técnicas en el control de calidad, producción, mantenimiento y manejo de material consultado, para así, completar las tareas de manera segura y consistente.

Es por ello la importancia de estos documentos, ya que así podemos asegurar que una operación específica va a realizarse de la misma manera, sin importar el operador, si es la primera vez que lo hace o si ya transcurrió mucho tiempo después de haberla realizado.

Es importante destacar que los Procedimientos Estándar de Operación (PEO) son documentos que pueden ir modificándose, y que en algunas ocasiones con el paso del tiempo se vuelven obsoletos, por

²⁹ El proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 define a los Procedimientos Estándar de Operación como: Procedimientos escritos que ofrecen instrucciones para efectuar operaciones de carácter general (por ejemplo, operación, mantenimiento y limpieza del equipo), el cual no está circunscrito a un material o producto específico, en determinados casos, el Procedimiento Estándar de Operación se emplea para suplementar documentos de producción.

^a DeSain C. "Standard Operating Procedures". *Documentation Basic. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs 35-46.

^b DeSain C. y Vercimak C. S. "Standard Operating Procedures: Process Development". *Pharmaceutical Technology*. No 9. Vol 20. Agosto 1996. págs. 96-108.

^c DeSain C. y Vercimak C. S. "Standard Operating Procedures:Content, Format and Management". *Pharmaceutical Technology*. No 10. Vol 20. Octubre 1996. págs. 110-116.

³⁰ El proceso de Manufactura puede definirse como todas las operaciones que intervienen en la elaboración de un medicamento, las cuales se pueden agrupar de la siguiente manera.

- A) Fabricación. Todas las operaciones necesarias para elaborar un producto hasta la fase de granel previa a su envasado.
- B) Acondicionamiento. Todas las operaciones necesarias para envasar y empacar el producto hasta llegar a la presentación final para su conservación, almacenamiento y distribución.

³¹ La ley general de salud define a Medicamento de la siguiente manera: Toda sustancia o mezcla de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se indique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

tal razón deben establecerse las causas para la emisión y/o actualización del Procedimiento las cuales se considero son:

- La oportunidad de mejora sobre la operación del equipo.
- Para mencionar alguna operación no documentada anteriormente.
- Por cualquier modificación realizada al proceso y/o equipo que implique la eliminación, modificación o la realización de nuevos pasos de operación.
- La revisión bianual del Procedimiento Estándar de Operación como norma general, algunos anualmente si el caso lo amerita.

Los pasos a seguir para la emisión y actualización del Procedimiento Estándar de Operación se muestran en el siguiente diagrama:

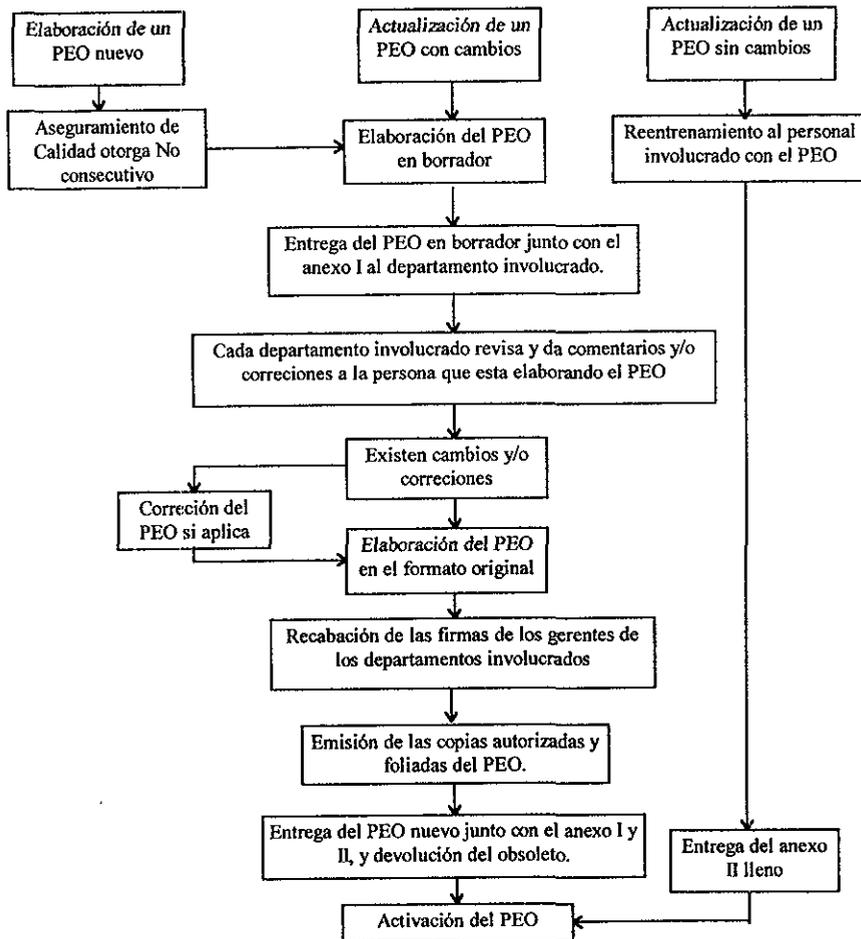


Diagrama 1. Pasos a seguir durante el desarrollo de un PEO.

ANEXO 1:

| CONTROL AUTORIZACIÓN DE PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN | | | | | | |
|---|--|-------------------|-----------------------|-------------------|----|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Nuevo | <input type="checkbox"/> Actualización por cambios en el sistema | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Actualización Procedimientos Estándar de Operación vencido | <input type="checkbox"/> Actualización por sistema de control de cambios | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Actualización Procedimientos Estándar de Operación sin cambios | <input type="checkbox"/> Otros | | | | | |
| Nombre del Procedimiento Estándar de Operación _____ | | | | | | |
| Número del Procedimiento Estándar de Operación _____ | | | | | | |
| Fecha de circulación _____ | | | | | | |
| Dirección | Inicial del nombre y apellido paterno completo | Firma | Fecha de autorización | Comentario | | Personal autorizado para la revisión |
| | | | | SI | NO | |
| Dirección Industrial | | | | | | |
| Dirección Comercial | | | | | | |
| Gerencia de Calidad. | | | | | | |
| Gerencia de Servicios Técnicos | | | | | | |
| Gerencia de Producción | | | | | | |
| Gerencia de Logística. | | | | | | |
| Comentarios _____ | | Comentarios _____ | | Comentarios _____ | | |
| _____ | | _____ | | _____ | | |
| _____ | | _____ | | _____ | | |

ANEXO 2

| DIVULGACIÓN / ENTRENAMIENTO DEL PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN | | | | | | |
|--|-------|--------------|--|----|-------|----------|
| <input type="checkbox"/> Nuevo <input type="checkbox"/> Actualización Procedimiento Estándar de Operación vencido <input type="checkbox"/> Actualización Procedimiento Estándar de Operación sin cambios | | | <input type="checkbox"/> Actualización por cambios en el sistema <input type="checkbox"/> Actualización por sistema de control de cambios <input type="checkbox"/> Otros | | | |
| Entregó: _____ | | | Fecha: _____ | | | |
| Nombre del Procedimiento Estándar de Operación _____ | | | | | | |
| No de Procedimiento Estándar de Operación _____ | | | Fecha de activación: _____ | | | |
| Participantes en la divulgación / entrenamiento. | | | | | | |
| Nombre | Firma | Departamento | Devolución del PEO obsoleto | | Causa | No folio |
| | | | SI | NO | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Expositor: _____ | | | | | | |

2.1.1 FORMATO

Aunque la *Food and Drug Administration* no ha establecido un formato específico, C. DeSain establece uno que reúna las expectativas de funcionalidad dentro de una industria farmacéutica, así como los requerimientos de la *Food and Drug Administration*, indicando que cada página debe tener el título abreviado, número de Procedimiento Estándar de Operación, número de edición y paginación, nombre de la compañía y alguna declaración de confiabilidad (sello); y la primera comúnmente tiene las firmas de aprobación y fecha, como se muestra a continuación:

| | | | |
|---|--|--------------------|---------|
|  | FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN | | |
| | UNAM | | |
| | SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA | | Pág. de |
| | * PROCEDIMIENTO DE | EN VIGOR | CÓDIGO |
| ELABORADO POR | REVISADO POR: | APROBADO POR: | |
| INICIALES dd/mm/aa | INICIALES dd/mm/aa | INICIALES dd/mm/aa | |
| VERSIÓN: SUSTITUYE PROX. REV. | | | |

Formato 1. Encabezado de un Procedimiento Estándar de Operación²²

²² Existen muchas otras formas diferentes de colocar esta información, pero se considera que la mostrada es la más funcional.

C. DeSain^{a b c} y Vercimak^{b c} indica que cuando se desarrolle algún Procedimiento Estándar de Operación deben considerarse las siguientes categorías:

Título: El cual debe ser breve y directo. Debe especificar el propósito, y contener la lista de herramientas útiles para su localización en un lista de Procedimientos Estándar de Operación.

Propósito: Frecuentemente se encuentra en un título bien escrito, pero puede ser utilizado para extender el propósito del procedimiento.

Alcance: Indica a que persona(s) y departamentos aplica, y hasta cuando es aplicado.

Responsabilidad: Indica que persona(s) es la responsable de elaborar la operación citada, o bien, indica el departamento, o la parte específica del mismo.

Referencias y documentos empleados: Es opcional. En ellos se puede citar el origen del procedimiento (como el libro de referencia para un ensayo analítico). Puede ser usada también para recopilar la referencias de Procedimiento Estándar de Operación, protocolos o promover información original, como un manual del vendedor.

Principios/introducción: Aunque opcional, es lo más apropiado para Procedimiento Estándar de Operación de ensayos analíticos. Da los principios fundamentales del ensayo. También puede ser usado para extender el porque es requerida la operación.

Consideraciones de seguridad: Deben aparecer en todos los Procedimiento Estándar de Operación. Estas incluyen las consideraciones de seguridad tanto físicas, de contaminación biológica y químicos peligrosos; también deben describir el método de limpieza de cualquier derrame.

Operaciones preliminares³³: Es opcional. Son las actividades que se realizan antes que se realice una operación (preparación de soluciones o calibración del equipo).

Procedimiento: Debe ser simple, directo, narrado paso a paso. Explica como debe ser realizada una operación; indica las pruebas y/o muestras necesarias para respaldar la operación. Los diagramas y/o dibujos que faciliten el entendimiento deberán ser colocados.

Cálculos: Deben incluirse todos los cálculos realizados para llegar al resultados final, por ello son útiles los ejemplos. En esta categoría no se debe dictar un criterio de aceptación o rechazo del resultado.

^a DeSain C. "Standard Operating Procedures". *Documentation Basic. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs 35-46.

^b DeSain C. y Vercimak C. S.. "Standard Operating Procedures: Process Development". *Pharmaceutical Technology*. No 9. Vol 20. Agosto 1996. págs. 96-108.

^c DeSain C. y Vercimak C. S.. "Standard Operating Procedures: Content, Format and Management". *Pharmaceutical Technology*. No 10. Vol 20. Octubre 1996. págs. 110-116.

³³ Las operaciones preliminares a nuestro parecer puede ser eliminadas y en su lugar podemos indicar los materiales y equipo a utilizar.

Requisitos de documentación: Debe de citar cualquier bitácora o formas que deben ser llenadas durante este proceso. Debe indicar la distribución de resultados, así como la documentación de desviación del procedimiento.

Cabe señalar que el Procedimiento Estándar de Operación no se escribe para la Secretaria de Salud, sino para quien lo utiliza como un apoyo en su desempeño cotidiano; por ello, se tiene que usar lenguaje claro y directo, usando verbos en infinitivo para indicativos de procedimientos. Cuando se utiliza un material hay que mencionar su nombre y su número. Los nombres “comunes” del equipo, departamento o procedimiento pueden ser utilizados. Por esta razón es conveniente que sean revisados por los técnicos que los utilizan³⁴.

El Procedimiento Estándar de Operación debe ser bastante específico, y hablar con claridad y exactitud, ya que no deben de omitirse detalles que parecen obvios, por ejemplo; cuantas veces no hemos leído en un guión descriptivo de un método, palabras o frases como las siguientes:

Filtrar. A lo que nos preguntamos ¿a través de qué?, de papel... “si”..., pero que tipo de papel, ¿de pliegues, plano?, ¿de qué textura?, o bien a través de placas de vidrio filtrantes, pero entonces la duda es ¿de qué número?.

Evaporar a sequedad. Puede ser mediante evaporador rotatorio y vacío, mediante evaporador rotatorio y sin vacío, en la vitrina de gases a una determinada temperatura, a temperatura ambiente pero con corriente de nitrógeno, calentando a x grados y corriente de nitrógeno; etc., pero sin embargo hay que ser flexible para que el Procedimiento Estándar de Operación sea útil, ya que se puede caer en el otro extremo, por ejemplo:

Calentar los tubos de ensayo de número X hasta sequedad, como podemos ver este texto es poco flexible ya que indica el número del tubo de ensayo, el cual no es un factor importante, y omite el aspecto más relevante como el tipo de calentamiento.

2.1.2 REVISIÓN Y APROBACIÓN.

Las personas que firman el Procedimiento Estándar de Operación son aquellas personas autorizadas que están involucradas directa o indirectamente con la operación que se describe en el procedimiento, por el cual tiene un número no específico de firmas, sin embargo, C. DeSaín indica que debe tener un mínimo de tres; la persona que elaboró el Procedimiento Estándar de Operación debe firmar primero, seguida de la persona que lo revisó o lo aprobó (frecuentemente, perteneciente al mismo departamento), y finalmente una persona de Aseguramiento de Calidad debe de revisarlo y firmarlo.

2.1.3 DISTRIBUCIÓN Y CONTROL.

Debe de asignarse un número para su control individual³⁵. C. DeSaín indica que cualquier modificación o información adicional colocada sobre el procedimiento provoca la emisión de un

³⁴ Una manera muy efectiva para estar seguros de que el procedimiento contempla todos los pasos de operación de manera clara, es haciendo que diferentes operadores realicen la actividad tomando en cuenta solo los pasos que se describen en el procedimiento, para así observar si surgen dudas, improvisaciones o diferencias de interpretación, lo cual no debe de suceder.

³⁵ En una bitácora debe de indicarse el número de Procedimiento Estándar de Operación, la fecha de su emisión, la petición, un título preliminar y su propósito.

nuevo número, sin embargo consideramos que basta con la asignación de un número de edición, por ejemplo se puede utilizar un sistema alfanumérico en donde un número o una letra indique el nivel de revisión.

Como el documento es revisado cada periodo de tiempo determinado, debe conservarse un historial de los cambios hechos³⁶, indicando que cambios ocurren, porque y quien los realizó. Todas las ediciones deben mantenerse en documentación.

La distribución de Procedimiento Estándar de Operación aprobado debe ser controlada, cada departamento relacionado directa o indirectamente con la operación descrita tiene que recibir una muestra del procedimiento; la distribución de nuevos procedimientos, o actualizaciones de los mismos hacia un departamento debe ser documentada y debe retirarse el procedimiento obsoleto, con el fin de evitar "duplicidad"³⁷.

Es indispensable que el Procedimiento Estándar de Operación se encuentre en las áreas donde se lleva a cabo el trabajo, por ejemplo, si el Procedimiento Estándar de Operación es para la operación de una autoclave, una copia de este debe estar cerca o en la autoclave.

2.2 MONITOREO Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO.

Desde la creación de la maquina moderna de vapor, la complejidad de la maquinaria ha crecido a un ritmo cada vez más acelerado. Con el advenimiento de la computadora y de una ingeniería de control sumamente avanzada, la tecnología de los procesos productivos ha dado un gran salto adelante. Debido a ello han aumentado los costos de capital de la planta y de la maquinaria³⁸, haciendo que resulte necesario asegurarse una utilización efectiva al máximo de la planta.

El modelo de desarrollo en las industrias haciendo un uso intensivo del capital, ha venido siendo el empleo de dos a tres turnos de trabajo, lo que deja muy poco o ningún tiempo para las reparaciones de la maquinaria, para su lubricación³⁹ y para su mantenimiento⁴⁰ regular, tareas todas ellas esenciales.

Anteriormente, la mayor parte de estos trabajos se realizaban durante la tarde o en los fines de semana. Pero cuando se impone un funcionamiento continuo de la planta debe desarrollarse algún tipo de estrategia para alcanzar la mayor eficacia posible. Incluso cuando se trabaja en un solo turno, la complejidad de la maquinaria moderna exige un programa de mantenimiento cuidadosamente

³⁶ Cuando los cambios realizados en el Procedimiento Estándar de Operación alteran los eventos de procesos críticos, entonces, deben ser aprobados por las autoridades corporativas competentes para ser instituidos.

³⁷ Cuando nos referimos a duplicidad es la existencia de dos revisiones de un mismo procedimiento lo cual puede provocar discrepancias en la operación de un equipo ó instrumento, o de alguna actividad.

³⁸ En el presente trabajo se utilizará maquinaria o maquina para denominar indistintamente a equipos e instrumentos.

³⁹ En el diccionario de la lengua española se define lubricación como acción de colocar una sustancia grasa u oleosa en las superficies que frotan entre sí para facilitar su funcionamiento.

⁴⁰ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 Mantenimiento se define como: acciones que se realizan para conservar el buen estado de los instrumentos, equipo e instalaciones.

planificado; ya que si se hace funcionar la maquinaria sin atenderla se averiará antes o después, y continuará averiándose a intervalos de tiempo cada vez más frecuentes.

Se pueden distinguir dos tipos principales de mantenimiento: *Mantenimiento Reactivo o Correctivo* y *el Mantenimiento Planificado o Preventivo*.

2.2.1 MANTENIMIENTO REACTIVO O CORRECTIVO.

Este se realiza cuando ocurre una falla en la maquinaria, lo cual ocasiona:

- 1) Trabajos de horas extras, provocadas por reprocesos, tiempo fuera de servicio de la maquinaria y daños a esta.
- 2) Errores o accidentes provocados por la prisa de los trabajos.
- 3) Conflicto entre el departamento de producción y el de mantenimiento.
- 4) Que se desconozca la capacidad de producción.
- 5) Que el equipo controle la planta.

El hecho de que el equipo controle la planta conlleva a todo lo demás, ya que si esto sucede la maquinaria va a trabajar o funcionar solo cuando “ella quiera”, por lo no pueden programarse adecuadamente los trabajos y se tendrá que actuar con mayor rapidez cuando esta funcione, lo que ocasiona errores, accidentes y horas de trabajos extra.

2.2.2 MANTENIMIENTO PLANIFICADO O PREVENTIVO.

C. DeSain⁴¹ y H. A. Harding⁴² indican que este tipo de mantenimiento implica el examen de todos los métodos de reparación, lubricación, servicio y revisión de la maquinaria, de forma que, a largo plazo, la maquinaria tendrá un mínimo de tiempo desocupado debido a fallos o averías. El mantenimiento planificado incluirá las actividades que se realicen:

- Cuando la maquinaria esté en marcha, tales como la lubricación planificada, determinados servicios y unos pocos arreglos o reparaciones no planificadas.
- Cuando la máquina está parada para un servicio planificado.
- Cuando la máquina está parada debido a una avería reconocida de antemano.
- Mientras se efectúan modificaciones en el diseño de la máquina para incrementar su rentabilidad.

Para la realización de estas actividades es necesaria una estrategia del mantenimiento planificado, la cual incrementará el trabajo de mantenimiento preventivo que se lleve a cabo, para dar lugar a una reducción del número y gravedad de las averías que se produzcan. Esta tarea la desempeñará el ingeniero de planta, que debe ser capaz de determinar cuándo la suma de los costos de prevención y de avería han llegado al mínimo, (esta será la estrategia de mantenimiento de menor costo), ya que al centrarse en la prevención se tendrá un efecto retrasado pero acumulativo, produciendo beneficios intangibles tales como una mayor seguridad, una mejor utilización, una mayor eficiencia en las

⁴¹ DeSain C. "Equipment Monitoring, Repair and Preventive Maintenance". *Documentation Basic That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs 55- 60.

⁴²Harding H. A.. "Dirección de Producción" *Biblioteca para la Dirección de Empresas. España* págs. 187-196.

entregas debido a la posibilidad de una programación más exacta, y una mayor calidad del producto⁴³.

No está establecido un formato para un programa de mantenimiento preventivo, sin embargo es importante que cada pieza del equipo y cada parte de un sistema sean evaluados para determinar que tarea de mantenimiento y calibración debe ser elaborada periódicamente, para así asegurar la seguridad y consistencia de la operación. Es importante y apropiado que las tareas de mantenimiento preventivo sean determinadas por el vendedor o por manuales del fabricante de la maquinaria. Una vez realizadas estas evaluaciones, se podrá establecer instrucciones por escrito para efectuar la limpieza y mantenimiento de la maquinaria empleada en la manufactura de productos farmacéuticos.

Dichas instrucciones deberán especificar como mínimo:

- a) El nombre de la máquina.
- b) La asignación de la responsabilidad para la limpieza, calibración⁴⁴ y el mantenimiento preventivo o de emergencia de la maquinaria.
- c) La frecuencia con que las operaciones de limpieza, calibración y mantenimiento preventivo deben ser efectuadas.
- d) La descripción detallada de los pasos a seguir en la limpieza, calibración y mantenimiento preventivo de la maquinaria, así como de los utensilios y materiales necesarios para ello.
- e) Las instrucciones para la eliminación y destrucción de las etiquetas indicativas: del producto previamente procesado y/o del estado de limpieza del equipo, de la fecha de calibración del instrumento mismas que deberán llevarse a cabo inmediatamente antes de iniciar el siguiente proceso.
- f) La descripción de la metodología correcta para la protección del equipo limpio.
- g) Los espacios en blanco para llenarlos con firmas y fechas.

Cualquiera que sea, estos documentos deben ser aprobados y sujetos a cambios.

Deberá contarse con un registro de todas las operaciones de limpieza, calibración y mantenimiento efectuadas a cada equipo, instrumento o pieza de estos. Cuando se efectúe mantenimiento preventivo o correctivo, dicho registro deberá contener especificadas las condiciones de operación antes y después de efectuado el mantenimiento correspondiente. Además dicho registro deberá incluir los datos de la inspección efectuada a la maquinaria por los responsables del Departamento de Producción luego de su limpieza, calibración o mantenimiento.

Aunque las tareas de mantenimiento, calibración y limpieza son documentadas, es necesario que los operadores y técnicos tengan conocimiento de estos, lo cual puede solucionarse con la aplicación de

⁴³ Una mayor calidad del producto involucra además del cumplimiento de las especificaciones, la eficiencia en la entrega ya que esto se ve reflejado en una mejor atención al cliente.

⁴⁴ La ley general de salud se define Calibración como: Método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

“etiquetas”, las cuales incluyen la fecha de la actividad y la fecha próxima de la actividad a ser realizada.

Las etiquetas pueden tener el siguiente formato⁴⁵:

| CALIBRADO | |
|-----------------------|--------------|
| Equipo | _____ |
| No del equipo | _____ |
| Rango útil | _____ |
| Calibrado por: | _____ |
| Fecha de calibración: | _____ |
| Vigencia | Error Máximo |

Formato 2. Etiqueta de equipo calibrado.

| FUERA DE SERVICIO | |
|---------------------------------------|--------------|
| Equipo | _____ |
| No del equipo | _____ |
| Variación | _____ |
| Fecha | _____ |
| Fecha del servicio externo solicitado | _____ |
| Vigencia | Error Máximo |

Formato 3. Etiqueta de equipo fuera de servicio.

| LIMPIO | |
|------------------|-------|
| Equipo | _____ |
| No del equipo | _____ |
| Tipo de limpieza | _____ |
| Efectuado por | _____ |
| Fecha | _____ |

Formato 4. Etiqueta de equipo limpio.

| CALIBRADO | |
|------------------------------|-------|
| Instrumento | _____ |
| No del instrumento | _____ |
| Fecha | _____ |
| Efectuado por | _____ |
| Fecha próxima de calibración | _____ |

Formato 5. Etiqueta de instrumento calibrado.

Para el mejor funcionamiento del programa de mantenimiento preventivo es necesario establecer fechas de realización de este que coincidan con los requisitos de calificación y calibración de la maquina, para asegurar aún una carga de trabajo.

⁴⁵ Es necesario establecer que todos los formatos incluidos en el presente trabajo, son los que consideramos más funcionales, sin embargo no son los únicos, y ustedes pueden establecer uno que consideren el más adecuado.

2.3. PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN.

El Procedimiento Maestro de Producción⁴⁶, describe en detalle el proceso de producción. Explica claramente como es elaborado un producto, indicando tipos y cantidades específicas de materias primas⁴⁷, parámetros del proceso, controles de calidad en el proceso⁴⁸, especificaciones de calidad de los productos intermediarios y controles sobre sí mismo.

El Procedimiento de Producción contiene las instrucciones de como elaborar el producto, y provee espacios en blanco para ser llenados, para asegurar que las operaciones fueron elaboradas de acuerdo a un procedimiento de producción maestro establecido y aprobado.

2.3.1 FORMATO.

Cada página del Procedimiento de Producción debe contener el nombre de la compañía, nombre del producto, número del producto, dosificación y/o configuración, y si es apropiado el sitio de manufactura. También un número de edición, la utilidad teórica del producto asociada con ese Procedimiento de Producción y paginación. Debe proveer espacios en blanco para colocar el número del procedimiento y para su subsecuente aprobación.

La primera página de cada sección, debe tener las firmas (son preferibles tres), y fechas de aprobación del documento.

C. DeSain (1994)⁴⁹ y David C. (1996)⁵⁰ recomiendan dividir el Procedimiento de Producción en secciones que correspondan a los eventos mayores del proceso de manufactura. Por ejemplo las secciones apropiada para el Procedimiento de Producción de viales liofilizados pueden ser:

1. Preparación de componentes (limpieza y esterilización de viales, tapones, sellos y equipamiento de producción mixto).

⁴⁶ Este Procedimiento Maestro de Producción es exactamente igual al Procedimiento de Producción o "Batch Card", solo que el primero sirve para hacer las copias autorizadas de los segundos cuando se va a elaborar algun producto, debido al tipo de operación podemos distinguir dos tipos de Procedimientos de Producción: el Procedimiento de Fabricación y el Procedimiento de Acondicionamiento.

⁴⁷ La ley general de salud define a Materias Primas como: aquella sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales, por lo tanto contempla:

A) Excipientes o aditivos: Toda sustancia que se incluye en la formulación de los medicamentos y que actua como vehiculo, conservador o modificador de algunas de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

B) Fármaco o ingrediente activo: Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reuna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

⁴⁸ Los controles de procesos de un proceso de manufactura de tabletas son: peso, dureza, tiempo de desintegración y espesor. Para el caso de líquidos son: pH, viscosidad y densidad.

⁴⁹ DeSain C.. "Master Production Batch Records". *Documentation Basic. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs. 47-54.

⁵⁰ Clark D.. "Desing Data Colletion Forms for Batch Records". *Pharmaceutical Technology*. 1996. No. 10. Vol. 20. págs 118-124.

2. Formulación y filtración.
3. Llenado (llenado aséptico de viales)
4. Liofilizado (secado helado de los viales).
5. Sellado (entaponado de los viales y aplicación de todos los sellos de aluminio).
6. Inspección, etiquetado y empaquetado.

En la primera página de cada sección debe tener una lista de materiales, cada artículo debe tener su número o código, y un espacio para colocar la cantidad exacta recibida, la realmente usada, la descartada y la regresada, como se muestra a continuación.

| ORDEN DE PRODUCCIÓN | | | | | | |
|--------------------------|--------|----------------------|--|------------------------|---------|-----------------------|
| Compañía | | Orden de producción | | Fecha de emisión | | Lote No |
| Código: | | Producto | | Forma Farmacéutica | | Hoja () de () |
| Fecha de Formula Maestra | | No. de Revisión | | Emitió: | | Inicio de fabricación |
| Rendimiento teórico | | Rendimiento estándar | | Termino de fabricación | | |
| Análisis | Código | Materiales | | Requerido | Surtido | Total Usado |
| | | | | | | C. unidad |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Fecha de surtido | | Surtió | | Recibió | | Fabrico |

Formato 6. Orden de producción.

El porcentaje ganado o perdido debe ser calculado y un criterio de aceptación establecido, se debe verificar esos cálculos y las entradas correspondientes.

El Procedimiento de Producción debe ser escrito para los operadores y las autoridades de revisión. Por lo tanto describe claramente cualquier actividad o hace referencia a documentos como el Procedimiento Estándar de Operación el cual describe todas esas actividades en gran detalle.

El lenguaje debe ser similar al del Procedimiento Estándar de Operación, con verbos en infinitivo, y siempre que sea posible especifica el límite o rango de los valores de aceptación u observaciones.

Describe en forma narrativa y cronológica las instrucciones paso a paso de como elaborar un producto, y proporciona espacios en blanco que dan la oportunidad de documentar los eventos ocurridos durante la producción, como técnica recabada, observaciones y firmas⁵¹.

Cuando sea necesario para el criterio del proceso, se escriben los límites de aceptación.

Otra información que debe incluir son: número de referencia que ayude a la completa trazabilidad de materiales o procesos usados (como la localización y/o número de localización del área donde ocurrió el evento), fecha y tiempo de entrada para documentar cuando inicio y termino el proceso; e identificación de equipo usado en el proceso. También los datos de muestra, incluyendo tamaño de la muestra e instrucciones de muestreo. Cálculos de rendimientos de productos intermedios y a granel, además deben incluirse copias exactas de etiquetas o materiales de pintura utilizados durante la etiquetación y empaquetamiento.

2.3.2 REVISIÓN Y APROBACIÓN.

Debe tener un mínimo de dos firmas (son preferibles tres). La persona que elaboró el Procedimiento Maestro de Producción debe firmar primero, seguida de la persona que lo revisó y aprobó (frecuentemente, perteneciente al mismo departamento), y finalmente una persona de Aseguramiento de Calidad debe de revisar y firmar todo Procedimiento Maestro de Producción.

2.3.3 DISTRIBUCIÓN Y CONTROL.

El Procedimiento Maestro de Producción es un documento oficial, por lo que se le debe asignar un número para controlar su impresión y cambio.

El número de edición se debe cambiar cada vez que el documento sea revisado, y debe mantenerse una historia de los cambios.

Se debe colocar el Procedimiento Maestro de Producción original en un lugar seguro; se hacen copias oficiales de este únicamente cuando se hace una orden de producción.

Cuando el Procedimiento de Producción es llenado, el jefe de producción debe de recolectar toda la documentación asociada y de soporte, y revirla completamente por seguridad. Cualquier desviación que ocurra será anexada para su discusión o investigación.

La salida final del producto ocurrirá únicamente cuando el registro de producción completo sea revisado y aceptado por Producción, Control de Calidad y Aseguramiento de Calidad; y el procedimiento de producción, junto con toda la información o documentación anexada será retenida por el departamento de Aseguramiento de Calidad por un periodo de 5 años comúnmente después de su distribución.

⁵¹ Los espacios en blanco deben ser firmados para documentar que ese proceso fue completado como fue indicado. Por lo cual son firmados por gente de producción quien elaboró el evento. Si el evento es crítico; esto es, si una desviación en ese evento puede afectar adversamente la calidad del proceso o producto, es necesaria una firma del jefe del área o de una persona de Aseguramiento de Calidad.

Es importante indicar que todas las firmas o anotaciones realizadas en los procedimientos deben realizarse con pluma, y nunca debe usarse lápiz, goma o corrector; en caso de alguna modificación en el procedimiento o en la anotación realizada, deberá colocarse una línea sobre la modificación y adelante de ella, la corrección junto con la fecha e iniciales de quien lo modificó.

2.4 PERSONAL.

El establecimiento y mantenimiento de un sistema de Aseguramiento de Calidad satisfactorio, así como la correcta fabricación y control de productos farmacéuticos e ingredientes activos⁵², depende del personal. Por ello, debe haber suficiente personal calificado para llevar a cabo todas las funciones de las que el fabricante es responsable, para así garantizar que las responsabilidades depositadas no van a ser tan amplias que representen algún riesgo para la calidad.

Es por esta razón que el fabricante debe tener un organigrama actualizado de la empresa, donde se indique claramente:

- a) Que el responsable de la producción y el de control de calidad no reporten el uno al otro para evitar conflictos de interés.
- b) Que exista el número adecuado de personas para cubrir y supervisar las funciones operativas.

Además debe existir por escrito, una descripción adecuada para cada puesto, de tal manera que las responsabilidades individuales sean entendidas claramente por las personas relacionadas.

Deyanira C. R. (consultora)(1995)⁵³ indica la necesidad de tener una especie de inventario del personal el cual contenga la siguiente información:

I. INFORMACIÓN PERSONAL.

Indicando: Nombre, fecha de nacimiento, domicilio, teléfono, fecha de ingreso y departamento.

II. ESCOLARIDAD.

Indicando nivel escolar, si terminó o no ese nivel escolar, así como el nombre de la institución.

III. CURSOS Y SEMINARIOS.

Indicando nombre del evento, institución que lo impartió, duración y fecha.

IV. EXPERIENCIA LABORAL.

Mencionando los puestos que a desempeñado, lugar donde los desempeño, tiempo que los desempeño, comenzando por su primer puesto y terminando con el actual; si el puesto es el mismo pero en diferente sección debe de indicarse.

V. IDIOMAS.

Estableciendo el nivel en que lo habla, escribe, lee, y entiende.

⁵² El proyecto de norma del diario oficial define ingrediente activo, fármaco ó principio activo como: Una sustancia o mezcla de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren, como es el caso de los profármacos.

⁵³ Chinas R. D. En el "Curso Taller de Buenas Prácticas de Laboratorio". Realizado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan Campo 1. Los días 10, 12, 14 de Julio de 1995.

VI. ACTIVIDADES PROFESIONALES.

Indicando si es miembro activo o solo inscrito de asociaciones profesionales, así como las actividades docentes, cursos, conferencias o publicaciones que haya realizado.

VII. NECESIDADES DE DESARROLLO.

Aquí se establecerá la capacitación o desarrollo que cree el personal necesario para desarrollarse en su puesto actual.

VIII. PLAN DE CARRERA.

Indicando en orden de importancia las áreas de trabajo que más le gustaría conocer dentro de la empresa; los puestos que desearía ocupar en los próximos tres años y la capacitación y desarrollo necesario para ocupar esos puestos.

2.4.1 CAPACITACIÓN.

Deberá existir un programa documentado para la capacitación y el entrenamiento del personal cuyas funciones lo llevan a áreas de fabricación o a los laboratorios de control (incluyendo al personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), y para el personal cuyas actividades puedan afectar la calidad del producto. Los programas de capacitación deben de estar aprobados por el jefe de producción o de control de calidad, como convenga; y deberá indicar al menos: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización.

El desarrollo, implementación y seguimiento de los programas para la capacitación y el entrenamiento del personal serán responsabilidad del departamento en el que labore dicho personal. Para lograr tener un control de los programas de capacitación es necesario contar con cédulas de capacitación, las cuales contengan la siguiente información:⁵⁴

⁵⁴ Cédula de capacitación tomada de Pankoke M. "Training the Job Isn't Finished until the Paperwork Is Done, Parte 1". *Pharmaceutical Technology*. 1992. No. 6. Vol. 16. págs 86-90.

| CÉDULA DE CAPACITACIÓN | | | |
|--|------------------------------------|--|-----------|
| Nombre del curso _____ | | | |
| Criterio de efectividad del entrenamiento _____ | | | |
| Tipo de entrenamiento: | | | |
| <input type="checkbox"/> Sobre la tarea | <input type="checkbox"/> Interno | <input type="checkbox"/> Seminario/conferencia externa | |
| <input type="checkbox"/> Buenas Prácticas de Manufactura | <input type="checkbox"/> Seguridad | <input type="checkbox"/> Ambiental | |
| <input type="checkbox"/> Supervisión | <input type="checkbox"/> General | <input type="checkbox"/> Técnico | |
| Fecha de entrenamiento _____ | | Duración _____ | |
| Nombre del Instructor _____ | | Cargo / título _____ | |
| Nombre del empleado | No. del empleado | Firma | Desempeño |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| Forma completada por _____ | | | |

A parte de la capacitación básica sobre la teoría y la práctica de las Buenas Prácticas de Manufactura, el personal nuevo debe recibir capacitación apropiada para las funciones que se le asignen; con una capacitación específica al personal que trabaja en las áreas donde la contaminación es un peligro, por ejemplo áreas limpias⁵⁵ o áreas donde se manejan materiales altamente activos, tóxicos, infecciosos o sensibilizantes.

Los visitantes y el personal sin capacitación no deben ser conducidos dentro de las áreas de fabricación y de control de calidad. Si esto es inevitable, se les debe proporcionar información previa, particularmente acerca de la higiene personal, así como la ropa de protección obligatoria. Deben ser estrechamente supervisados.

⁵⁵ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define Área Limpia como: Una habitación o conjunto de habitaciones con un definido control de partículas del medio ambiente y de la contaminación bacteriana, construida y usada de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

2.5 VALIDACIÓN.⁵⁶

Anteriormente la calidad del producto era asegurada únicamente por la manufactura del producto, seguida de la evaluación de muestras de producto terminado tomadas al azar por el departamento de control de calidad; sin embargo, el análisis de las materias primas, productos en proceso y componentes de empaque proveen garantía adicional de la calidad del producto terminado. Visitas de inspección y auditoría de los proveedores son también muy útiles. Por lo tanto, sin el estudio y evaluación de las relaciones entre materias primas y su proceso de manufactura y de los productos resultantes, la calidad de los productos terminados no puede ser completamente asegurada.

Esto trae al concepto de validación del proceso total⁵⁷; desde las materias primas a los procesos de manufactura, a sistemas relacionados y un círculo completo hasta el análisis del producto terminado. Validación es el proceso de juntar todos estos aspectos; de conocer los límites de operación del proceso y de asegurar que ese proceso se mantiene dentro de esos límites. Esencialmente, validación es sentido común organizado y bien documentado⁵⁸. Validación es conocer tan bien como se pueda conocer la calidad de todas y cada una de las unidades producidas. Es calidad que se elabora en cada segmento del ciclo de producción, no es calidad que se analiza o se inspecciona o se segrega.

Por ello la "Guideline of General Principles of Process Validation" (FDA, Rockville, MD 15 may 1987) citado por Heather L. P. (1995)⁵⁹ define a la validación como: " el establecimiento de una evidencia documentada la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados" otras definiciones han sido también publicadas en la literatura⁶⁰, sin embargo la

⁵⁶ Para mayor información de los aspectos básicos de la Validación consulte:

a) Gold D. H.. "Validation: Why, What, When, How Much". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1996. No. 1. Vol. 50. págs. 55-60.

b) Sharp J.. "Validation How Much is Required ?". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1995. No. 3. Vol. 49. págs. 111-118.

⁵⁷ Aunque no se ha establecido una definición de Validación del Proceso Total, podemos indicar que esta es el conjunto de validaciones que van desde las materias primas (certificación de proveedores, recepción de materias primas, almacenamiento y análisis), producción (surtido de materias primas, el proceso de fabricación y el de acondicionamiento y los controles durante el proceso); control de calidad (métodos analíticos tanto físicos, químicos, microbiológicos validados), hasta su distribución, con lo cual engloba todo lo que esta relacionado directa o indirectamente con la calidad del producto.

⁵⁸ El aspecto más importante de toda validación, y de toda actividad realizada en una industria farmacéutica es la documentación ya que lo que no se escribió es como si no se hubiera hecho, o bien, haz lo que escribes y escribe lo haces.

⁵⁹ Pedersen H. L.. "Validation of Manufacturing Processes for Drug Substances an FDA Perspective". *Journal of Validation Technology*. 1995. No. 4. Vol. 1. págs. 7-11.

⁶⁰ Algunas otras definiciones de validación son.

A) Jerry Lanese en "A model Standar Operating Procedure for Validation": Evidencia documentada de que un proceso o método funciona consistentemente como fue diseñado.

B) En el proyecto de norma oficial mexicana se dan dos definiciones: Acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control puede lograr y logrará los resultados para los cuales se destina, y la obtención y documentación de evidencia para demostrar la confiabilidad de un método de producir el resultado esperado dentro de los límites definidos.

emitida por la *Food Drug Administration* reúne los elementos clave como son: la documentación, y el cumplimiento constante de las especificaciones de calidad.

Ylla M. C. (1995)⁶¹, indica que los elementos claves comunes a todas ellas son la determinación de lo que el proceso intenta hacer, el diseño de una serie de experimentos para demostrar que ese proceso cumple con las intenciones e igualmente importante, el documento de que el trabajo fue hecho.

Dentro de una industria farmacéutica podemos distinguir dos tipos principales de actividades, la manufactura del producto y su control. Por esta razón la validación puede dividirse en dos grandes grupos, la validación de procesos de manufactura y la validación de los procesos de control de calidad ó métodos analíticos.

2.5.1 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

El desarrollo de un protocolo de validación⁶² constituye el primer paso en cualquier proceso de validación. La importancia de este primer paso es absoluta. Si no sabemos para donde vamos, no podemos saber cuando hemos llegado o como, "no podemos validar sobre la marcha". Es absolutamente esencial establecer por adelantado el programa definiendo que es lo que se va a hacer, porque se va a hacer, quien lo va a hacer y como lo va a hacer.

De manera general se puede realizar una hoja la cual abarque todos estos, como se muestra a continuación:

C) En las *Guías Generales de Validación de la Secretaría de Salubridad y Asistencia* (1989) : Es el método científico, que proporciona la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso.

D) En el artículo *Validación de procesos en la industria farmacéutica* (1996) de Miguel Y. C. y otros se define a la validación como: acción de probar y documentar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control puede lograr y logrará los resultados para los cuales se destina.

⁶¹ Ylla C. M. "Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica". *Informacéutico*. No. . Vol. . págs. 17-23.

⁶² El protocolo de validación es un plan documentado, el cual es revisado y aprobado para la ejecución, de pruebas a procesos, sistemas o piezas de un equipo. Una vez completado, el protocolo y los resultados sirven como la base para documentar que el proceso funciona como fue diseñado y para lo que fue diseñado.

| PROTOCOLO DE VALIDACIÓN | | |
|--|---|----------------|
| Título de la compañía | | |
| Compañía | Sistema No | Editado por |
| Departamento | Página | Validado por |
| Edificio / Cuarto No. | | |
| Tipo de validación () Prospectiva () Retrospectiva () Concurrente | Razones para llevar a cabo la validación: () Nuevos procesos / equipo () Modificación del proceso () Modificación o reparación del equipo | |
| Descripción del proceso / equipo a validar () Producción () Tecnología farmacéutica () Control de calidad () Ingeniería | | |
| Distribución a: Equipo de validación Departamento a los cuales llevan a cabo las pruebas Sección de Buenas Prácticas de Manufactura | | |
| Apéndices Lista de puntos de medición Formas de reporte Esquemas | | |
| Nombre y firma | Nombre y firma | Nombre y firma |

Formato 7. Protocolo de validación.

C. DeSain (1993)⁶³, Estes G. (1993)⁶⁴ y Lanese J. (1997)⁶⁵ indican que los protocolos de validación incluyen tres tipos mayores de evaluación: *calificación de la instalación (CI)*, *calificación de la operación (CO)* y *calificación del desempeño (CD)*. El proceso de validación se cumple cuando las tres calificaciones hayan sido terminadas en orden, y que todo este dentro de los criterios de aceptación.

2.5.1.1 CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

Es un plan documentado y detallado empleado para verificar características específicas en la instalación de servicios, sistemas y equipos, confirmando que se apeguen a las especificaciones originales del fabricante o de un diseño vigente que ha sido previamente aprobado.

⁶³ DeSain C.. "Master Validation and Equipment Validation Protocols". *Documentation Basics. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs. 67-74.

⁶⁴ Estes G. K. y Lutterll G. H.. "An Approach to Process Validation in a Multiproduct Pharmaceutical Plant". *Pharmaceutical Technology*. 1993.

⁶⁵ Lanese J.. "A model Standard Operating Procedure for Validation". *Journal of Validation Technology*. 1995. No. 4. Vol. 1. págs. 60-77.

Las tres categorías de información del equipo o instrumento que son consideradas en una Calificación de la Instalación son:

- Información de identificación del equipo. Incluyen cualquier número de identificación del equipo, el modelo y el número de serie, tamaño del equipo, dimensiones, peso, capacidad y localización.
- Requerimientos utilizados por el equipo. Incluyen todos los servicios como agua, luz; indica la calidad de la fuente, y cualquier cantidad o volumen requerido; así como la composición de algún aditamento necesario.
- Equipo de seguridad del equipo. Como válvulas de alivio de presión, alarmas; así también la temperatura del área, tamaño de la línea de descarga, etc.

2.5.1.2 CALIFICACIÓN OPERACIONAL.

Es un plan documentado y detallado de pruebas empleadas para demostrar que un equipo o sistema opera de manera estable dentro de los niveles propios de operación (especificaciones de diseño).

Las cuatro categorías de información que deben considerarse en una Calificación Operacional son:

- Requisitos de calibración. Indica como los parámetros puede ser medidos y monitoreados, cual es el rango de aceptación o límite. Si un sensor sirve para controlar una función dentro de la unidad, describe como debe ser monitoreado a través de un ciclo.
- Actividades de preoperación. Estas actividades incluyen limpieza y sanitización de sistemas.
- Criterio de operación.
- Criterio de aceptación.

2.5.1.3 CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO.

Es la evidencia documentada de que un paso de un proceso, un sistema total integrado, o un método analítico funciona como fue diseñado y que produce consistentemente, material en proceso, producto terminado o resultados de pruebas dentro de las especificaciones apropiadas y de los requerimientos definidos en el protocolo. Es necesario establecer criterios de aceptación específicos para cada parámetro crítico⁶⁶.

⁶⁶ Jerry L. en "A Model Standard Operating Procedure for Validation" define a Parámetro crítico como: Una variable de operación que especifica las condiciones bajo las cuales un producto es manufacturado y puede ser controlado para obtener producto con los atributos especificados o son defectos.

2.5.2 FORMATO.

Es importante que cada página del protocolo tenga el nombre de la compañía, el número y/o nombre del protocolo, un número de edición y página. Cada documento debe ser aprobado, y las firmas de aprobación deben aparecer en la primera página del protocolo.

Los protocolos pueden contener la información anterior de muchas formas diferentes, pero C. DeSain (1993)⁶⁷, Maynard D. W. (1993)⁶⁸ y Budihandojo (1997)⁶⁹ concuerdan en que todos deben contener esencialmente la misma información: el objetivo, el propósito y las características pertinentes de diseño del proceso o del equipo; el procedimiento real a seguir durante la validación, una descripción completa de cualquier prueba requerida y los resultados esperados o criterios de aceptación, el protocolo es simplemente el diseño experimental a seguirse para probar la hipótesis.

El objetivo. Es un enunciado sobre lo que se trata de obtener con la validación; mostrando que un sistema esta efectivamente controlando un proceso determinado dentro de los límites necesarios preestablecidos para la operación satisfactoria del sistema.

El objetivo del protocolo es el de asegurar que estos parámetros se cumplan.

El propósito del proceso o equipo debe también incluirse en el objetivo del protocolo. El protocolo debe describir lo que el proceso hace y la manera en que es afectado por procesos anteriores y como a su vez afecta a procesos posteriores.

Las características de diseño pertinentes al proceso o equipo. Debe contener los procedimientos de operación normal, diseño, características, materiales de construcción y una serie completa de especificaciones o parámetros de operación, incluyendo velocidad de flujo, temperaturas, presiones, y ciclos cuando sea aplicable. Estos deben incluir los límites de operación normales, máximos y mínimos así como también las consecuencias que se esperan cuando dichos límites se exceden. Las especificaciones deben incluir los requerimientos de calidad de las materias primas, el rendimiento de procesos o equipo y una anotación sobre como estos están interrelacionados. Cuando sea necesario, también debe anotarse la energía, localización y requerimientos ambientales. Los requerimientos de mantenimiento deben ser detallados e incluir de ser posible las consecuencias que se esperan si dichos requerimientos no se cumplen. También se debe incluir una descripción completa de los componentes desechables tales como filtros, y de substitutos aceptables.

El procedimiento de validación. Esta sección⁷⁰ cubre los experimentos y pruebas a ser realizados los cuales demostrarán que el proceso o equipo funciona de manera satisfactoria y reproducible.

⁶⁷ DeSain C.. "Master Method Validation Protocols". *Documentation Basics. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs. 75-78.

⁶⁸ Maynard D. W.. "Validation Master Planning". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1993. No. 2. Vol. 47. págs. 84-88.

⁶⁹ Budihandojo R. "Computerized System Validation: A Concept Approach in the Preparation of a Validation Plan Document". *Pharmaceutical Technology*. 1997. No. 2. Vol. 1. págs. 70-76.

⁷⁰ En esta sección solo se mencionaran las pruebas a realizar, indicando su orden y fecha de realización, sin profundizar en la forma en que se realizaran, ya que en la sección de diseño experimental se hablará de ellos con más detalle.

Es conveniente que antes de establecer las pruebas a realizar el sistema o equipo sea dividido en una serie de sistemas menores trabajables, las cuales tienen impacto sobre el sistema total⁷¹, ya que de esta manera será más fácil determinar lo que es importante y lo que no es importante; y la determinación de cuales son los sistemas, subsistemas o parámetros indicativos del funcionamiento correcto del sistema completo, o equipo, así como el orden en que deben ir cada una de estas pruebas.⁷²

El diseño experimental. Aquí se definen en detalle las pruebas o experimentos a realizar, especificando el número de replicación de corridas del proceso consideradas suficientes para demostrar la reproducibilidad. El número de corridas debe ser relacionado de tal forma que provea una medida válida de la variabilidad entre corridas sucesivas y también debe incluir un reto completo al proceso. El procedimiento debe ser lógico y cada paso debe conducirse al tiempo apropiado. Por ejemplo, sería incorrecto el calibrar los medidores de presión y temperatura de la cámara de una autoclave únicamente al final de la validación. Las calibraciones deberían haber sido hechas al principio de la validación y comprobadas al final.

Igualmente es importante hacer la validación de servicios o sistemas auxiliares en orden apropiado. Por ejemplo, antes de validar un proceso de lavado de tapones, los sistemas de agua para inyección, aire comprimido y vapor limpio, si es aplicable, deberían haber sido previamente validados

Si el diseño experimental es incompleto o débil, la validez de los resultados puede ser cuestionable y por lo tanto comprometen la validación entera.

Los ensayos. Debe incluir cualquier procedimiento analítico, químico, microbiológico, matemático o estadístico utilizado para recolectar o manipular los datos. Los métodos analíticos para llevar a cabo éstos ensayos deberán reunir las siguientes cualidades: precisión, exactitud, límites de detección, límites de cuantificación, selectividad, especificidad, linealidad, rango, rugosidad y correlación. Esto no quiere decir que los métodos deban aparecer en forma escrita en el protocolo; puede ser suficiente incluir en el protocolo una referencia al procedimiento específico, el cual puede ser reproducido más tarde para ser incluido en la documentación de la validación.

Los análisis deben ser adecuados para proveer todos los datos necesarios para soportar la validación, por ejemplo si los niveles de partículas extrañas son críticos éstos deberán ser medidos.

Los criterios de aceptación. Estos son las especificaciones que deben ser cumplidas si el sistema o proceso esta funcionando en forma adecuada para producir la calidad del producto deseado. Las pruebas experimentales y el procedimiento de validación se usan para verificar las condiciones reales de operación del proceso. Si éstas se encuentran dentro de las especificaciones previamente establecidas, entonces el criterio de aceptación se ha cumplido y el proceso puede considerarse validado. Si los valores obtenidos no están dentro de las especificaciones se pueden tomar varias acciones; el sistema o proceso puede ser físicamente modificado para producir el cambio deseado, los

⁷¹ La validación debe enfocarse solo en aquellas variables que puedan afectar las especificaciones del producto y las características de calidad, ya que si toma en cuenta todas las variables, el trabajo será demasiado e improductivo.

⁷² Esta claro que esta es la parte mas importante del protocolo de validación ya que si inadvertidamente se omite un parámetro, función o proceso, el cual es crítico, o bien si se realizan las pruebas en un orden inadecuado, se podría anular la validación entera. Por esta razón es muy importante que varios departamentos y grupos operacionales participen y aporten sus puntos de vista en esta etapa, porque lo que no tiene importancia para un individuo o grupo puede tener importancia crítica para otro.

parámetros de operación pueden ser ajustados o los criterios de aceptación del proceso pueden ser cambiados de tal manera que los resultados de la validación estén dentro del criterio de aceptación modificado.

El plan de acción correctivo debe prepararse únicamente después de descubrir la causa de la falla. En ocasiones, puede ser necesario repetir la validación, pero en todo caso la causa o las causas que produjeron el fallo original deberán ser documentadas. Esto sirve para prevenir la repetición de situaciones similares en el futuro y también proveen justificación para aceptar parte de los datos del protocolo original cuando sea posible.

El Reporte. El reporte de la validación debe incluir el protocolo de validación, todos y cada uno de los procedimientos a los cuales se hace referencia como: Procedimientos Estándar de Operación, Métodos Analíticos validados así como las especificaciones del producto.

Debe también incluir los resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resúmenes de datos resultantes o usados para evaluaciones estadísticas, todos los resultados de evaluaciones realizadas por control de calidad, ingeniería, manufactura, mantenimiento y desarrollo de procesos y finalmente, una revisión y certificación firmada por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y la validación es completa.

Esta documentación sirve como un registro de la validación, la cual de ser necesario, puede ser usada para recrear la validación original en un futuro y determinar si han sucedido algunos cambios con el tiempo; también puede ser usada como prueba de que un proceso, sistema o equipo ha sido validado y es apropiado para su uso.

Sin embargo la validación solo tienen un tiempo de vida determinado⁷³, ya que todo proceso involucra personal y condiciones dinámicas y ambos tienen el potencial de desviarnos de un estado validado en ausencia de otros factores de control. Así también los ajustes de instrumentos de medida pueden cambiar, los equipos se desgastan, los procedimientos se modifican y las personas tienen la tendencia a volverse complacientes.

Esto nos lleva al concepto de **Revalidación**

Las razones para revalidar un procesos son:

1. Cuando existen cambios en el proceso.
2. Cuando algún equipo crítico sea reemplazado o modificado más allá de los límites establecidos.
3. Cuando se cambia alguna materia prima crítica o de proveedor.
4. Cuando ha finalizado el tiempo de vida de la validación, aún cuando no se haya realizado cambios en el proceso, equipos o materiales y se considere que el proceso es estable.

⁷³ El tiempo de vida de un proceso validado esta relacionado con la complejidad del mismo por lo cual no esta establecido un tiempo máximo o mínimo de estado validado, sin embargo, se ha utilizado un año como periodo de vida de un proceso validado.

Cualquiera que sea el motivo de la revalidación, esta debe estar amparada con protocolos y reportes de validación.

Es importante que además de contar con programas de revalidación, se establezcan programas rutinarios de verificación. Estos programas deberán incluir los parámetros y procedimientos críticos previamente identificados que afectan el funcionamiento normal del proceso y equipo. El alcance y la frecuencia de éstos programas deben ser suficientes para garantizar que el proceso continua funcionando en la misma forma en que fue validado.

Estas verificaciones pueden ser al principio frecuentes pero gradualmente pueden ir disminuyendo en frecuencia hasta alcanzar el nivel óptimo⁷⁴.

De igual manera se debe establecer un sistema de control de cambios como parte integral de los procedimientos de postvalidación, este sistema debe estar diseñado en forma tal que requiera una revisión documentada de cualquier cambio propuesto por todas las partes involucradas. Es importante que el cambio propuesto solamente sea implementado después de que haya sido debidamente aprobado. Para conseguir esto es recomendable desarrollar un formato estándar para este tipo de situaciones, el cual lógicamente deberá ser incluido dentro de los Procedimientos Estándar de Operación.

2.5.3 VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA⁷⁵

Debido al enorme auge de nueva tecnología podemos distinguir dos tipos de procesos de manufactura, los procesos automáticos⁷⁶ y los procesos no automáticos⁷⁷; aunque la validación de

⁷⁴ Solamente la experiencia y los procesos o equipos específicos pueden determinar cuantas y que clase de verificaciones son suficientes y adecuadas para mantener la validación.

⁷⁵ Para mayor información acerca de los tipos de Validación consulte:

- a) Agalloco J.. "Testing During the Start-up and Performance Qualification of Computerized Process Control Systems. *Pharmaceutical Technology*. 1995. No. 3. Vol. 19. págs. 114-122.
- b) Deitz D. L. y Herald C.. "Reconciling a Software Development Methodology with the PMA Validation Life Cycle. *Pharmaceutical Technology*. 1992. No. 6. Vol. 16. págs 76-84.
- c) Tetzlaff R. F.. "GMP Documentation Requirements for Automated Systems Part II. *Pharmaceutical Technology*. 1992. No. 4. Vol. 16. págs 60-72.
- d) McKinstry P. L., Atwong C. T. y Atwong M. K.. "An Application of a Life Cycle Approach to Computer System Validation". *Pharmaceutical Engineering*. 1994. No. 3. Vol. 14. págs. 46-50.

⁷⁶ En Stotz R. W. y Chapman K. G.. "Validation of Automated Systems - System Definition". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1992. No. 6. Vol 46. págs 156-160. se define a los Procesos automáticos como: Un ensamble de multiples unidades constituidas en uno o más microprocesadores asociados con un *Hardware* y *Software*, estos controles y/o monitores sirven para controlar una serie de actividades secuencias como proceso de planta, procesos de operación de datos, métodos de laboratorio sin intervención humana (o al menos con un mínimo de esta).

⁷⁷ En la ley general de salud se define Proceso ó Proceso no Automático como: el conjunto de operaciones unitarias que se ejecutan en una secuencia preestablecida y que partiendo de las materias primas dá como resultado una forma farmacéutica definida, dosificada, a granel

estos dos tipos de procesos difiere en el punto central de la validación, ya que mientras en uno lo importante es el *software* y el *hardware* en el otro es el equipo y los parámetros del proceso, los pasos a seguir durante su validación son muy similares y se muestran en los diagramas 2 y 3:

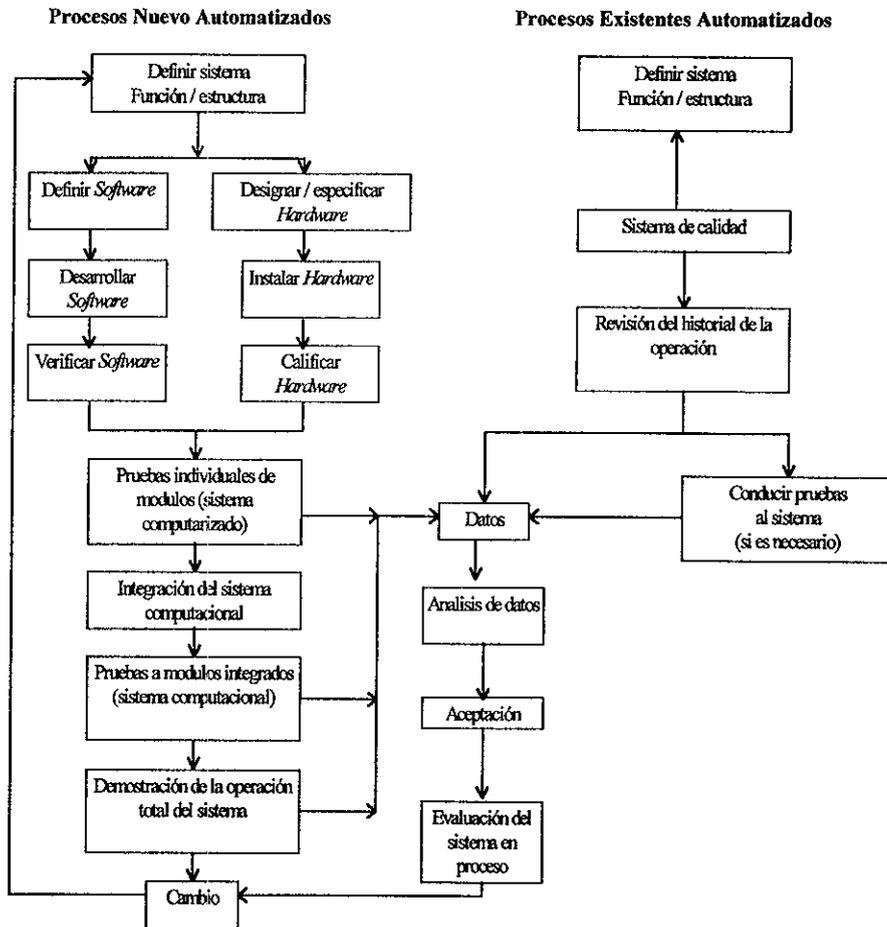


Diagrama 2. Ciclo de validación de un proceso automatizado.⁷⁸

⁷⁸ Agalloco J. "The Validation life Cycle". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1993. No. 3. Vol. 43. págs. 142-147.

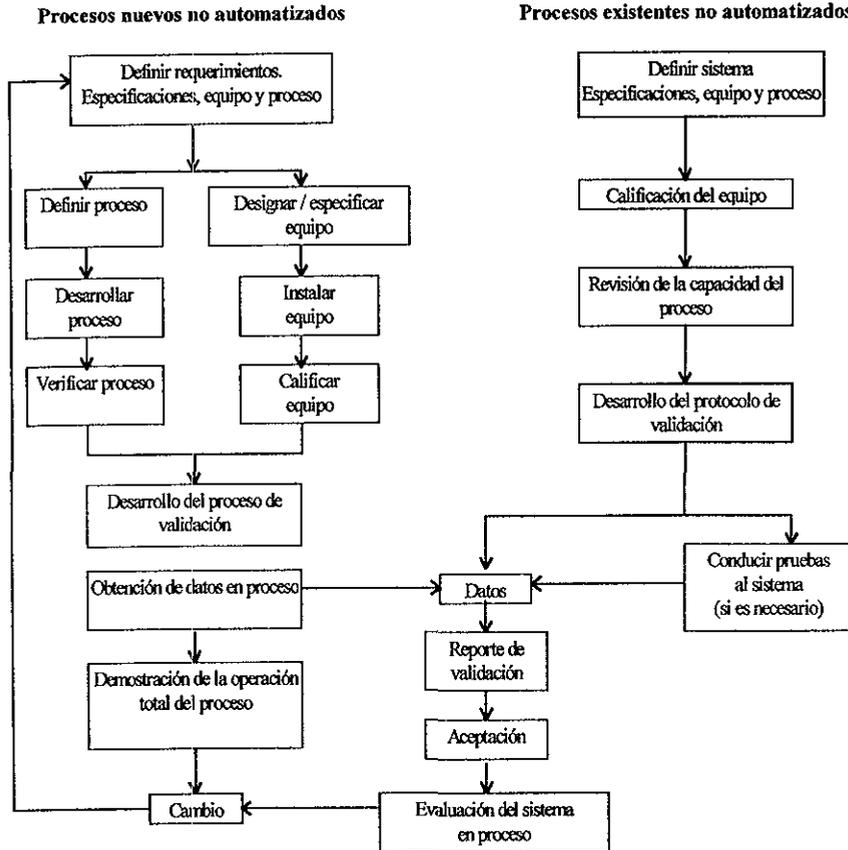


Diagrama 3. Ciclo de validación de un proceso no automatizado.⁷⁸

2.5.4 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

En la validación de los métodos analíticos⁷⁹ están involucrados los siguientes factores:

- 1) La documentación de los materiales, equipo y procedimientos debe ser completa y entendible.
- 2) El uso de muestras representativas del producto que son comparadas con sustancias de referencia certificada.

⁷⁹ La validación de los métodos analíticos es fundamental para la función de aprobación del departamento de Control de Calidad, la evaluación de los datos de estabilidad y es también un requisito para los estudios de validación de los procesos, ya que por medio de esta se comprueba que los métodos de análisis hacen posible la evaluación de las características de calidad de un producto, con suficiente y definida confiabilidad.

El conocimiento de la calidad de los reactivos y la capacidad de los materiales utilizados, además de que todo el equipo e instrumentos usados están calibrados, y solo personal calificado realiza el método de análisis.

- 3) Los sistemas de análisis, los cuales según C. DeSain (1993)⁸⁰, Hokanson (1994)^{81 82}, Murthy K. S. (1996)⁸³, Lee (1996)⁸⁴ y Brittain H. G. (1997)⁸⁵ deben cumplir con una serie de requisitos tales como:

a) Linealidad. Los estudios de linealidad demuestran que un método tiene la habilidad (dentro de un rango determinado) de obtener resultados directamente proporcionales con la concentración del analito en la muestra.

b) Precisión. La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados de pruebas individuales cuando el procedimiento es aplicado repetidamente a múltiples alícuotas de una muestra homogénea. La prueba se realiza con un mínimo de 3 muestras por sextuplicado, las cuales deben tener las mismas condiciones de análisis. El criterio de aceptación es una desviación estándar menor a 2%, pudiendo ser mayor dependiendo de la complejidad del análisis y la muestra.

c) Exactitud. La exactitud de un método analítico es la estrechez entre el valor obtenido de una muestra y un valor de referencia. La prueba se realiza con un mínimo de 6 replicas para una concentración cercana al 100%, realizadas por el mismo analista, en un mismo día. El resultado se expresa como el porcentaje de recobro obtenido. El porcentaje de recobro debe estar entre el 99 y el 102% con una desviación estándar menor o igual al 2%.

d) Limite de detección. Es el valor mas bajo de un analito en una muestra que puede ser detectado, pero no cuantificado con exactitud y precisión. La respuesta debe estar dos veces por encima del nivel del ruido del sistema. Se determina mediante diluciones seriadas de la sustancia patrón de referencia, hasta obtener una respuesta de dos veces por encima del ruido del sistema.

⁸⁰ DeSain C. "Master Method Validation Protocols" *Documentation Basic. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs. 75-78.

⁸¹ Hokason G. C.. "A Life Cycle Approach to the Validation of Analytical Methods during Pharmaceutical Product Development, Part I: The Initial Method Validation Process". *Pharmaceutical Technology*. 1994. No. 8. Vol. 18. págs. 118-130.

⁸² Hokason G. C.. "A Life Cycle Approach to the Validation of Analytical Methods during Pharmaceutical Product Development, Part II: Changes and the Need for Additional Validation". *Pharmaceutical Technology*. 1994. No. 12. Vol. 18. págs. 92-100.

⁸³ Murthy K. S. , Bozzone S, y Maximos A. S.. "Process Validation of Solid Oral Dosage Forms". *Pharmaceutical Engineering*. 1996. No. 5. Vol. 16. págs. 42-58.

⁸⁴ Lee K. R. y McAllister P. R. "Helping Analytical Scientists Apply Statistics". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1996. No. 9-10. Vol. 22. págs. 891-908.

⁸⁵ Brittain H. G.. "Validation of Analytical Methodology. A detailed Look at How to Assure the Quality of Your Data". *Journal of Validation Technology*. 1997. No. 3. Vol. 3. págs. 225-280.

e) Límite de cuantificación. Es la menor cantidad de un analito en una muestra que puede ser determinada cuantitativamente con precisión y exactitud; bajo las condiciones experimentales establecidas. El criterio es el mismo que para la precisión.

f) Repetibilidad. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, instrumentos, laboratorio, etc)

g) Reproducibilidad. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes, diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo o en diferente laboratorio, utilizando diferentes equipos, etc..

h) Especificidad. Es la capacidad del método para cuantificar exactamente y de manera exclusiva al (los) principio(s) activo(s) en presencia de componentes de la muestra como impurezas, componentes endógenos de la matriz biológica, metabolitos, etc.; el método debe de separar y cuantificar solo los compuestos de interés.

i) Selectividad. Es la capacidad del método para cuantificar al analito de interés y a aquellos compuestos que tengan algo en común con él, como la estructura o alguna propiedad.

j) Sensibilidad. Es el cambio del valor obtenido con el cambio de la concentración del analito. Esta está determinada por la escala del instrumento que se utilice.

k) Sensitividad. Es el mínimo cambio de concentración que nos va a dar una respuesta diferente con un 95% de confianza.

l) Tolerancia. Es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo modificaciones de las condiciones de operación.

m) Estabilidad de la muestra. Son las condiciones en las cuales la muestra preparada mantiene constante su propiedad medible en un lapso determinado de tiempo. Si la muestra presenta algún cambio físico, químico o biológico, se debe establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas, o en caso de no ser posible, debe de indicarse que el método no debe de suspenderse.

2.5.5 TIPOS DE VALIDACIÓN.⁸⁶

Existen tres tipos de validación⁸⁷.

- ✧ Validación Prospectiva.
- ✧ Validación Retrospectiva.
- ✧ Validación Concurrente

⁸⁶ Para mayor información consulte:

Neal Jr C. "Validation 101 Back to the Basics. A Philosophical Overview". *Journal of Validation Technology*. 1997. No. 3. Vol. 3. págs. 281-283.

⁸⁷ En el presente trabajo no consideramos a la revalidación con un tipo de validación, ya que esta solo es la repetición de una validación anteriormente realizada con el fin de garantizar que aún se encuentra bajo control, y que generalmente (cuando el proceso de manufactura no ha sufrido cambios) es del tipo retrospectivo.

2.5.5.1 VALIDACIÓN PROSPECTIVA.

Este tipo de validación debe ser usada antes de producir un producto nuevo, o cuando hay cambios en el proceso de manufactura o materias primas que puedan afectar atributos básicos del producto tales como identidad o uniformidad.

También es usada para procesos tales como esterilización para los cuales los resultados de análisis tienen un valor limitado para la determinación de la efectividad del proceso.

El protocolo de validación para un estudio de validación prospectiva debe incluir los criterios de aceptación (límites) para cada atributo que imparte o este relacionado a la calidad del producto o a la efectividad del proceso.

La validez del criterio de aceptación debe ser verificada hasta donde sea posible mediante análisis al producto en proceso, al producto terminado y retos⁸⁸ al sistema de procesamiento.

Los pasos a seguir durante una validación de este tipo se muestra en el diagrama 4.

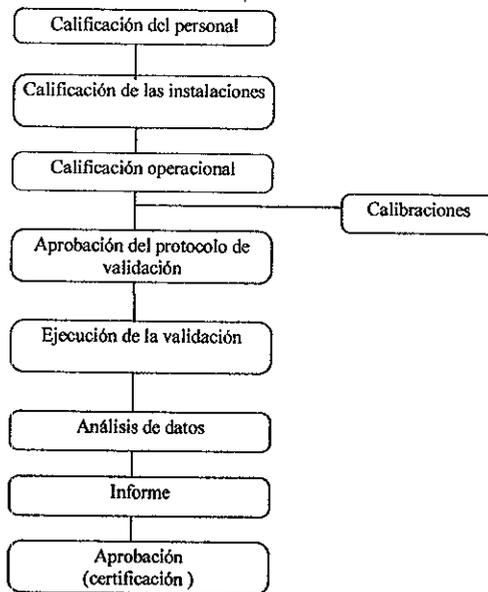


Diagrama 4. Pasos a seguir durante un proceso de validación prospectiva.⁸⁹

⁸⁸ Cuando se reta el proceso se utilizan condiciones que simulen aquellas que se encuentran durante la producción normal, así como aquellas que estén al límite, dentro de los límites y en ocasiones fuera de los límites de las especificaciones establecidas para el proceso, para así garantizar que aún en las peores condiciones de operación se obtendrán productos con la calidad predeterminada.

⁸⁹ Nash R. A.. "Pharmaceutical Process Validation" Marcel Dekker. Second Edition, Revised and Expanded. 1993. págs. 252, 591 y 594.

2.5.5.2 VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.

Este tipo de validación puede ser usada en aquellos casos cuando el proceso ha sido usado, sin cambios, por un periodo de tiempo, y existen datos acumulados suficientes y adecuados, disponible para evaluar la efectividad del proceso. Los resultados analíticos específicos pueden ser establecidos o evaluados estadísticamente⁹⁰ para establecer la variabilidad y la validez del proceso.

Como ejemplo de procesos que podrían ser validados retrospectivamente en forma exitosa se puede mencionar las operaciones de mezclado, secado, molienda, tableteado, encapsulado y ciertas operaciones de llenado, entre otras. Para saber si nuestro proceso es un candidato para la validación retrospectiva es necesario que reúna una serie de requisitos los cuales se muestran en el diagrama 5

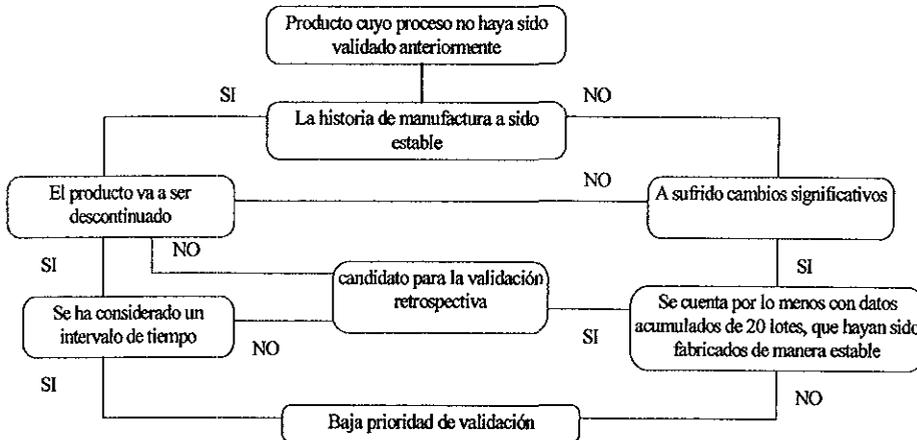


Diagrama 5. Requisitos para un candidato de validación retrospectiva.⁸⁹

Es importante que la precisión de la instrumentación de control de proceso sea conocida y que existan registros disponibles los cuales demuestren que los parámetros de proceso permanecieron iguales⁹¹ durante el periodo de tiempo durante el cual se recolectaron los datos que fueron evaluados.

La validación retrospectiva debe estar amparada por un protocolo que defina los datos que deben ser recolectados y evaluados, el tratamiento estadístico a ser usado, los resultados esperados y el criterio de aceptación. Los pasos a seguir para un proceso de validación retrospectiva se muestran en el diagrama 6.

⁹⁰ Kieffer R. "Validation, Risk - Benefit Analysis". *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 1995. Vol. 24. No. 5. págs. 249-252. Indica que una forma de evaluación estadística es por medio del índice de capacidad del proceso (PCI) el cual nos indica si el proceso es capaz de obtener resultados dentro de una especificación bilateral y se calcula por medio de la siguiente fórmula $PCI = (L_s - L_u) / 6 S$; para casos en los cuales la media obtenida no esta en el centro del rango o bien cuando tenemos límites unilaterales se utiliza el C_{pk} el cual nos indica que tan descentrado estoy, y se calcula por medio de las siguientes formulas $C_{pk} = (X_0 - L_u) / 3 S$ ó $C_{pk} = (L_s - X_0) / 3 S$

⁹¹ El aspecto más importante para poder realizar una validación retrospectiva es tener un número de 20 lotes productivos como mínimo que hayan sido fabricados bajo condiciones similares de producción, ya que al utilizar este tipo de validación solo vamos a corroborar (mediante técnicas estadísticas) que bajo estas condiciones el proceso es y se ha mantenido estable, y por lo cual puede permanecer así (validado).

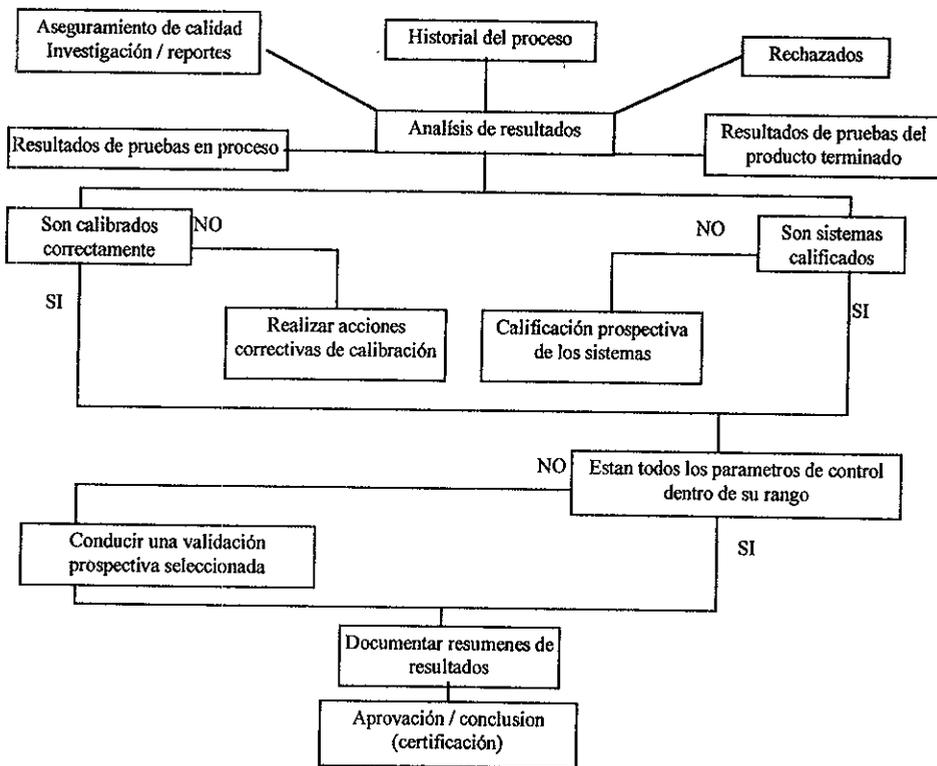


Diagrama 6. Pasos de una validación retrospectiva.⁸⁹

2.5.5.3 VALIDACIÓN CONCURRENTENTE

En las Guías de la *Food Drug Administration* la definen como “aceptabilidad de análisis de producto”, es el tercer tipo de enfoque de validación, y también tiene valor bajo ciertas circunstancias apropiadas como el escalamiento de un proceso de fabricación, en lotes de reproceso, lotes únicos o primer lote de manufactura y en operaciones tempranas de un proceso continuo.

Cuando se valida de esta forma se debe demostrar la reproducibilidad de la calidad del producto, por lo que es necesario un número mayor de muestreos y pruebas a las necesarias después de que se ha producido un gran número de lotes, o en condiciones normales de producción, por lo que resulta un proceso muy costoso y por ende poco utilizado.

2.6 DESTRUCCIÓN Y DISPOSICIÓN FINAL DE RESIDUOS PELIGROSOS.

De acuerdo al proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 podemos observar cuatro tipos de residuos peligrosos.

1. Todos aquellos residuos, en cualquier estado físico, que por sus características corrosivas, tóxicas, venenosas, reactivas, explosivas, inflamables, biológicas, infecciosas o irritantes, representan un peligro para el equilibrio ecológico o el ambiente.
2. A los productos de origen farmacéutico en cuyos envases se precisen fecha de caducidad y no sean sometidos a procesos de rehabilitación o regeneración una vez que hubiesen caducado.
3. A las materias primas, graneles y productos terminado asegurados preventivamente mediante sello y lacre por la Secretaría de Salubridad y Asistencia, cuyo veredicto del LNSP de por resultado que se encuentran adulterados o contaminados no siendo aptos para su consumo o reproceso como medicamentos o productos biológicos de uso humano.
4. A los sólidos, semisólidos, líquidos y gases generados durante el proceso de fabricación de medicamentos y productos biológicos para uso humano.

Los establecimientos farmacéuticos deben establecer procedimientos y especificaciones autorizados por el responsable ante la Secretaría de Salubridad y Asistencia, para el tratamiento⁹², destrucción⁹³ y disposición final⁹⁴ de los residuos peligrosos⁹⁵ que genere, de conformidad a lo dispuesto en las normas ecológicas emitidas por la Secretaría de Desarrollo Social.

En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993⁹⁶, establece que los establecimientos que emitan olores, gases o partículas sólidas o líquidas a la atmósfera están obligados a:

1. Emplear equipos y sistemas que controlen las emisiones a la atmósfera, para que estas no rebasen los niveles máximos permisibles establecidos en las normas ecológicas correspondientes.
2. Instalar plataformas y puertos de muestreo.
3. Llevar a cabo el monitoreo de sus emisiones contaminantes a la atmósfera, de acuerdo a lo solicitado por la norma ecológica respectivas.

⁹² En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define Tratamiento, como acción de transformar los residuos por medio del cual se cambian sus características activas.

⁹³ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define Destrucción como: Acción mecánica, física o química de deteriorar e inutilizar materias primas, producto a granel o producto terminado.

⁹⁴ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define Disposición Final como: Acción de depositar permanentemente los residuos en sitios y condiciones especiales para evitar daños al ambiente.

⁹⁵ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se definen Residuos peligrosos como: Todos aquellos residuos, en cualquier estado físico, que por sus características corrosivas, tóxicas, venenosas, reactivas, explosivas, inflamables, biológicas, infecciosas o irritantes, representan un peligro para el equilibrio ecológico o el ambiente.

⁹⁶ Proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993. "Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica". *Diario Oficial*. Viernes 24 de noviembre de 1995. págs. 15-81.

4. Llevar un registro de operación y mantenimiento de sus equipos de proceso y control, así como un inventario de los mismos.

Los establecimientos que generen descargas de agua residual que contengan contaminantes, deberán tener equipos y sistemas para su tratamiento, controlando que no rebasen los niveles máximos permisibles establecidos en las normas ecológicas emitidas por la Secretaría de Desarrollo Social.

Los establecimientos deben contar con procedimientos y registros que avalen el manejo de los residuos medicamentosos de acuerdo a las normas ecológicas vigentes por ejemplo, en la siguiente tabla se muestran algunos procedimientos de tratamiento y disposición final de algunos reactivos.

| TIPO DE DESECHO | ENVASE | TRATAMIENTO | MECANISMO DE ELIMINACIÓN |
|------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Disolventes orgánicos. | Botes de plástico de 18 l. máximo | Diluir con agua fría antes de recolectar, excepto aminas y ácidos carboxílicos, los cuales se diluyen con HCl para eliminar su olor. | Planta química y posterior venta para recuperación. |
| Bases. | Botes de plástico de 18 l. máximo | Neutralizar con HCl o H ₂ SO ₄ al 20%, hasta ajustar el pH entre 6 y 8. | Fosa de neutralización y posteriormente a la planta tratadora de agua residuales. |
| Ácidos. | Botes de plástico de 18 l. máximo | Neutralizar con NaHCO ₃ al 20 o 40%, hasta ajustar el pH entre 6 y 8. | Idéntico al anterior. |
| Metanol. | Botes de plástico de 18 l. máximo | Dilución con agua fría antes de ser recolectado. | Tambo colector en planta química y posteriormente a su venta para recuperación. |
| Piridina. | Botes de vidrio 3.5 l máximo. | Ninguna solo es recolectado. | Es vendido para su recuperación. |
| Penicilínicos. | Botes de plástico de 18 l. máximo | Neutralizar con NaHCO ₃ al 20 o 40%, hasta ajustar el pH entre 6 y 8. | Fosa de neutralización y posteriormente a la planta tratadora de aguas residuales. |

Tabla 1. Procedimiento del tratamiento y disposición final de algunos reactivos.

En relación al control de los residuos peligrosos generados en el establecimiento farmacéutico deben considerarse lo siguiente como mínimo:

- a) El establecimiento que genere algún tipo de residuos peligrosos debe de indicar a las secretarías correspondientes el tipo de residuo del que se trata, para tal fin es necesario llenar las formas anexas.
- b) El establecimiento debe envasarlos de acuerdo a su estado físico, con sus características de peligrosidad y tomando en consideración su incompatibilidad con otros residuos en su caso, en envases:
 - Cuyas dimensiones, formas y materiales reúnan las condiciones de seguridad previstas en las normas ecológicas correspondientes, necesarias para evitar que durante el almacenamiento, operaciones de carga, descarga y transporte, no sufran ninguna pérdida o escape y eviten la exposición de los operarios al residuo.

- Identificados, en los términos de las normas ecológicas correspondientes, con el nombre y características del residuo.
- c) Todos los envases y embalajes destinados a transportar materiales o residuos peligrosos cuya masa neta o capacidad no exceda de 400 Kg. o 450 litros, respectivamente, deben portar una etiqueta o etiquetas (primarias y secundarias, según sea el caso) adheribles o impresas que permita identificar fácilmente mediante apreciación visual, los riesgos asociados con el material o residuo dentro del envase y embalaje.
- d) Todos los envases y embalajes destinados al transporte de materiales y residuos peligrosos cuya masa neta o capacidad exceda de 400 Kg. o 450 litros deberán portar una etiqueta cuando así lo permita el envase y embalaje o portar el cartel de identificación correspondiente. En caso de que el envase y embalaje de acuerdo a la capacidad o masa mencionadas, esté expuesto al exterior, únicamente se le requerirá su cartel.
- f) En el caso de transportar un envase y embalaje con materiales y residuos peligrosos compatibles, pero con diferentes riesgos, debe portar el envase y embalaje las diferentes etiquetas primarias y secundarias que correspondan.

Las etiquetas tienen las siguientes finalidades:

1. Reconocer por su aspecto general de color, forma y símbolo a los envases y embalajes que contienen materiales y residuos peligrosos.
2. Identificar la naturaleza del riesgo potencial del material o residuo peligroso mediante el uso de símbolos. En la norma oficial mexicana NOM-003-SCT2/1994⁹⁷ se mencionan los cinco símbolos básicos de las etiquetas y los cuatro complementarios, con sus correspondientes significados, son los siguientes:
 - Bomba (peligro de explosión)
 - Flama (peligro de incendio)
 - Calavera y tibias cruzadas (peligro de envenenamiento)
 - Trébol esquematizado (peligro de radiactividad)
 - Líquidos goteando de dos tubos de ensayo sobre una mano y una plancha de metal (peligro de corrosión)
 - Flama sobre un círculo (oxidantes o peróxidos orgánicos)
 - Cilindro de gas (gases comprimidos no inflamables, no tóxicos)
 - Tres medias líneas sobre un círculo (substancias infecciosas)
 - Siete franjas verticales (substancias peligrosas varias).
3. Prevenir en el manejo y estibado de los materiales mediante las indicaciones de las etiquetas, para la manipulación y la estiba.

El establecimiento puede contratar los servicios de empresas de control de residuos peligrosos para cualquiera de las operaciones que comprendan el almacenamiento, recolección, transporte, alojamiento, tratamiento, incineración y disposición final de los residuos peligrosos, sin perjuicio de los señalado por la Secretaría de Desarrollo Social, conservando la documentación que así lo avale.

⁹⁷ Norma oficial mexicana NOM-003-SCT2/1994. "Para el Transporte terrestre de materiales y residuos peligrosos. Características de las etiquetas de envases y embalajes destinadas al transporte de materiales y residuos peligrosos" *Diario oficial*. Lunes 21 de agosto de 1995. págs 28-45.

Los residuos peligrosos generados en los procesos de producción, transformación y elaboración bajo régimen de maquila en los que se utilice materia prima introducida al país bajo en régimen de importación temporal, deben ser retornados al país de procedencia dentro del plazo que para tal efecto determine la Secretaría de Salubridad y Asistencia, sin perjuicio a lo señalado por la Secretaría de Desarrollo Social.

| | | |
|--|--|--|
| SECRETARIA DE DESARROLLO SOCIAL INSTITUTO NACIONAL DE ECOLOGÍA DIRECCIÓN GENERAL DE NORMATIVIDAD AMBIENTAL MANIFIESTO PARA EMPRESAS GENERADORAS DE RESIDUOS PELIGROSOS | | PARA SER LLENADO POR SEDESOL CÓDIGOS DE IDENTIFICACIÓN |
| 1.- Identificación | | |
| 1.1 Razón social de la empresa _____ | | Tel. _____ |
| 1.2 Dirección y C.P. _____ | | |
| Municipio _____ | | Estado _____ |
| 1.3 Giro según clave OMAP _____ | | |
| 1.4 Nombre del técnico responsable _____ | | Tel. _____ |
| 2. Características del residuo | | |
| 2.1 Estado Físico <input type="checkbox"/> Sólido <input type="checkbox"/> Líquido <input type="checkbox"/> Gaseoso <input type="checkbox"/> Lodos <input type="checkbox"/> Gel <input type="checkbox"/> Polvo <input type="checkbox"/> Otros | | |
| Potencial de Hidrogeno pH <input type="checkbox"/> Ácido <input type="checkbox"/> Base <input type="checkbox"/> Neutro | | |
| Volumen o peso del residuo generado anualmente en toneladas o metro cúbicos _____ | | |
| 2.4 Composición Química _____ % _____ % _____ % _____ % Total % | 2.5 Características de peligrosidad de acuerdo con la norma oficial mexicana <input type="checkbox"/> Corrosivo <input type="checkbox"/> Tóxico <input type="checkbox"/> Reactivo <input type="checkbox"/> Inflamable <input type="checkbox"/> Explosivo <input type="checkbox"/> Biológico infeccioso | |
| 2.5 Descripción del proceso indicando la operación donde se genera el residuo: _____ _____ | | |
| 3. Manejo del residuo dentro de la empresa. | | |
| 3.1 Almacenamiento <input type="checkbox"/> A granel bajo techo <input type="checkbox"/> A granel a la intemperie <input type="checkbox"/> En tolva <input type="checkbox"/> En contenedor metálico <input type="checkbox"/> En contenedor plástico <input type="checkbox"/> Otros Capacidad _____ | | |
| 3.2 Recolección <input type="checkbox"/> Diaria <input type="checkbox"/> 2 veces por semana <input type="checkbox"/> 1 vez por semana Otra _____ | | |
| 3.3 Disposición final <input type="checkbox"/> Fuera de la empresa <input type="checkbox"/> Dentro de la empresa | | |
| 3.4 Descripción del método o sitio de disposición final | | |
| ¿ Se da tratamiento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | | |
| ¿ Se le da disposición final en algún sitio? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | | |
| En caso de hacerlo describa el método de tratamiento o sitio de disposición final _____ | | |
| 3.5 Certificación del generador. Declaro que toda la información incluida en este manifiesto es completa y verídica | | |
| _____ Lugar y fecha | | _____ Nombre y firma |

Formato 8. Manifiesto para empresa generadora de residuos peligrosos.

REPORTE SEMESTRAL DE RESIDUOS PELIGROSOS ENVIADOS PARA SU RECICLAJE,
TRATAMIENTO, INCINERACIÓN Y CONFINAMIENTO

LICENCIA DE SEDESOL
No. _____
CÓDIGO
SEDESOL _____
TELS _____

NOMBRE DE LA EMPRESA _____

DOMICILIO Y CÓDIGO POSTAL _____

MUNICIPIO _____ EDO _____

| Nombre de la empresa de servicio | Código sedesol. | Nombre, estado físico y clave CRETIB del residuo | Vol. o Peso | Fecha de envío | Sistema de tratamiento o Disp. Utilizado | Nombre y registro del transportista | Observación |
|----------------------------------|-----------------|--|-------------|----------------|--|-------------------------------------|-------------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

CERTIFICACIÓN DEL PROPIETARIO U OPERADOR: "DECLARO QUE TODA LA INFORMACIÓN INCLUIDA EN ESTE REPORTE ES VERDICA Y COMPLETA"

LUGAR Y FECHA _____

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE _____

Formato 9. Reporte semestral de residuos peligrosos enviados para su reciclaje, tratamiento, incineración y confinamiento.

CAPITULO 3. INSTALACIONES

3.0. GENERALIDADES⁹⁸

Las instalaciones que conformen al establecimiento farmacéutico deben estar localizadas, diseñadas y adaptadas de acuerdo a la capacidad de producción que se tenga, a la diversidad de productos que se fabriquen, forma farmacéutica⁹⁹ y de acuerdo al tipo de operaciones a que se destine, de tal forma que reduzcan al mínimo el riesgo de errores permitiendo una limpieza y mantenimiento adecuados, con la finalidad de evitar contaminación cruzada¹⁰⁰, ingreso de contaminantes externos y en general cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos. Deben considerarse como mínimo los siguientes requisitos.

1. Debe colocarse en la entrada de la empresa, en la fachada, un rotulo donde se indique el nombre y la clasificación del establecimiento, así como el nombre del responsable, su número de autorización otorgado por la Secretaría de Salubridad y Asistencia; el número de registro del título profesional ante las autoridades educativas, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.
2. Los alrededores del establecimiento farmacéutico no deben presentar condiciones insalubres, incluyendo olores desagradables, desechos orgánicos e inorgánicos, y fauna nociva, entre otros.
3. Todos los elementos de la construcción expuestos al exterior deben ser resistentes al medio ambiente, al uso cotidiano y estar protegidos contra fauna nociva.
4. Las superficies interiores de las áreas de fabricación y áreas asépticas¹⁰¹ deben ser lisas, sin grietas y pintadas de piso a techo con material impermeable o impermeabilizado, asimismo las uniones entre muro-muro, piso-muro y muro-techo deben ser redondeadas.
5. Dimensiones de las diferentes áreas que conforman al establecimiento farmacéutico deben ser en función a la capacidad de producción que se tenga, a la diversidad de productos que se fabriquen y de acuerdo al tipo de operaciones al que se destine cada área; diseñadas y construidas de tal forma que permanezcan siempre limpias y que permitan un flujo que no ponga en riesgo la calidad de los productos, los procesos, los materiales y al personal; y que garanticen un acceso controlado del personal a estas áreas.
6. Debe contar con áreas específicas para almacenamiento, fabricación, acondicionamiento y control de calidad, las cuales cuenten con separación física definida para las diferentes etapas de

⁹⁸ a) "Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos (parte 1-B)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1996. No. 5-6. Vol. 26. págs. 41-51.

b) "Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico-farmacéutica". *Diario Oficial*, Viernes 24 de noviembre de 1995, págs. 35-66.

⁹⁹ En el proyecto de norma oficial NOM-059-SSA1-1993 se designa como Forma farmacéutica, a la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos, que presentan ciertas características físicas para su adecuada dosificación conservación y administración.

¹⁰⁰ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se denomina Contaminación cruzada a la presencia en un producto de entidades físicas, químicas o biológicas ajenas, procedentes de otros procesos de fabricación.

¹⁰¹ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se denominan Áreas asépticas a una habitación, conjunto de habitaciones o área especial comprendida dentro de una área limpia, diseñada, construida y usada con la intención de prevenir la contaminación microbiana de los productos que se manipulan en ella.

- producción tomando en cuenta la compatibilidad con otras operaciones que puedan llevarse a efecto en la misma área o en otras adyacentes, afín de eliminar el riesgo de contaminación cruzada. Estas áreas no deben ser vías de paso para el personal.
7. El manejo, procesamiento, empaque, control y servicios inherentes (especialmente los sistemas de aire) de productos tales como penicilínicos, cefalosporínicos, oncológicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos vírales, biológicos microbianos y otros considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, así como los de uso veterinario, deben estar completamente independientes de las áreas y servicios empleados para otro tipo de productos farmacéuticos de uso humano a fin de evitar riesgos de contaminación cruzada.
 8. Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio o bioterio, deben encontrarse aisladas de las áreas de producción.
 9. Un adecuado acceso del transporte de carga y descarga de los insumos necesarios para el proceso de fabricación y producto terminado, que garanticen que el proceso de descarga no modifica sus características de calidad.
 10. Medios de recolección y eliminación de aguas residuales¹⁰², basura y otros desperdicios industriales para evitar contaminación del medio ambiente, por lo cual el sistema de descarga de agua residuales debe ser independiente del drenaje pluvial del establecimiento.
 11. Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de fabricación deben encontrarse ocultas o fuera de estas, así mismo su ubicación y diseño debe ser tal que permita su adecuado mantenimiento.

En relación a la *iluminación y ventilación* del establecimiento, deben considerarse los siguientes requisitos como mínimo:

1. Los establecimientos estarán iluminados y ventilados en forma efectiva y deben contar, en caso de que las áreas así lo requieran, control de aire¹⁰³, polvo, humedad, temperatura y luz.
2. Los sistemas de ventilación y extracción de aire no deben permitir la introducción de contaminantes externos a las áreas de producción.
3. Los ductos de los sistemas de inyección de aire filtrado y de extracción de polvos deben estar diseñados y ubicados en forma tal que permitan su adecuada limpieza y mantenimiento.
4. Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su fácil limpieza. Deben contar con mica protectora lisa.

3.1 ALMACENES

En relación a los almacenes del establecimiento farmacéutico, deben considerarse los siguientes requisitos como mínimos:

1. Diseño y espacio suficiente para:
 - a) Tener una distribución lo cual facilite su limpieza.

¹⁰² En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se denomina Agua residual al líquido de composición variada proveniente de uso municipal, industrial, comercial, agrícola, pecuario o de cualquier otra índole, ya sea pública o privada y que por tal motivo se haya alterado en su calidad original.

¹⁰³ Los cambios de aire para los cuartos de fabricación de productos no estériles debe ser mayor a 20, y para los cuartos estériles menor a 20, utilizándose como cambios de aire estándar de 20 y 10 respectivamente.

- b) Áreas independientes debidamente identificadas para los giros diferentes al de medicamentos de uso humano.
- c) Mantener materias primas, materiales, graneles y producto terminado en ambiente seco, limpio y ordenado.
- d) Colocar tarimas o anaqueles de tal forma que las materias primas, materiales y producto terminado no estén colocados directamente sobre el suelo.
- e) Sistemas de regulación de temperatura, humedad, iluminación y ventilación, para los productos que por sus características así lo requieran.
- f) Colocar materias primas, productos en proceso, productos terminados y materiales, de las diferentes clasificaciones que tengan, de manera separada y con acceso controlado.

2. Documentación mínima:

- a) Procedimientos Estándar de Operación que garanticen un adecuado mantenimiento y limpieza de sus áreas.
- b) Bitácoras para el control de materias primas, materiales de empaque y productos terminados, que garantice primeras entradas, primeras salidas y que los materiales estén separados físicamente por número de lote del proveedor o número de entrada al almacén.
- c) Procedimientos Estándar de Operación para el control y la erradicación de fauna nociva, con sus respectivos informes, en los que se describa y registre material usado, concentración, frecuencia y sitios de aplicación.

Los almacenes de un establecimiento dedicado al proceso de medicamentos y productos biológicos para uso humano, deben contar con las siguientes áreas, con su respectivo rotulo de identificación:

3.1.1 ÁREA DE RECEPCIÓN Y CUARENTENA.

Esta debe estar aislada y cerrada, en esta área se alojaran todos los materiales en espera de análisis y/o inspección y de la aprobación o rechazo. Dichos materiales no podrán pasar al almacén de materia prima o material de acondicionamiento hasta que se coloquen las etiquetas de identificación correspondientes. El departamento de control de calidad realiza los análisis necesarios y aprueba el material, colocando etiquetas de aprobado. El área de cuarentena debe contar con una sección claramente identificada para el almacenamiento de materiales rechazados.

3.1.2. ÁREA DE MATERIALES APROBADOS.

Esta debe ser un local aislado, en él se deben alojar las materias primas o materiales de acondicionamiento aprobados debidamente identificados. La áreas de almacenamiento de materias primas y las de materiales de acondicionamiento, deben estar separadas y claramente identificadas.

3.1.3. ÁREA DE MATERIAS SUJETAS A CONTROL ESPECIAL.

En caso de que se manejen materias primas sujetas a control especial de acuerdo a las reglamentaciones oficiales vigentes, deben contar con un local o anaquel cerrado y adecuado para guardar en él las materias primas sujetas a este control. El manejo de estos materiales debe efectuarse de acuerdo a lo establecido en la Ley General de Salud.

3.1.4. MODULO DE SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS.

Este se encontrará protegido y aislado físicamente, con acceso al local de materias primas aprobadas, en base a los siguientes cubículos: lavado de accesorios, cubículo de accesorios limpios, área de limpieza de contenedores, área de pesado de materias primas, área de ordenes surtidas y área de muestreo. Asimismo este modulo debe tener un pasillo interno, el que debe contar con sistema de inyección de aire filtrado.

3.1.5. ÁREA DE PESADO Y ORDENES SURTIDAS.

Deben contar con sistemas de extracción de polvos e inyección y extracción de aire filtrado, de tal manera que el balance de presiones de aire que se genere debe ser negativo con respecto al pasillo interno, de modo que no haya riesgo de contaminación cruzada.

3.1.6 ÁREA DE MUESTREO.

Deben contar con un cubículo aislado físicamente, que debe encontrarse dentro del modulo de surtido de materias primas y con sistema de extracción de polvos e inyección de aire filtrado, afin de evitar contaminación cruzada en el momento de la toma de muestras.

Los cubículos de muestreo y de pesado deben tener acabados sanitarios¹⁰⁴, balanzas y básculas de acuerdo a la capacidad de producción del establecimiento, debidamente calibradas y soportadas sobre bases firmes que eviten las vibraciones, que en un momento dado pueden falsear el pesado.

3.1.7. ÁREA DE MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO.

Este debe encontrarse aislado y en el deben conservarse bajo llave y con acceso solo al personal autorizado, todo el material impreso de acondicionamiento, como etiquetas, plegadizos, instructivos y cajas colectivas.

3.1.8. ÁREA DE MATERIALES RECHAZADOS Y OBSOLETOS.

Deberá existir un área separada físicamente, donde se coloquen aquellas materias primas y materiales de acondicionamiento que no cumplan con las especificaciones establecidas y que estén destinados a ser destruidos o devueltos.

3.1.9. ÁREA DE DEVOLUCIONES.

En esta área se colocarán los productos devueltos al establecimiento y que se encuentren pendientes de la decisión del departamento de Control de Calidad.

¹⁰⁴ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Acabado sanitario como: terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas de fabricación y envase con la finalidad de evitar la acumulación de partículas y microorganismos, y facilitar su limpieza; estas terminaciones son las siguientes:

Pisos, muros y techos lisos y continuos.

Lamparas empotradas al nivel del techo, con micas protectoras lisas.

Las tuberías que conducen los servicios deben estar ocultas y solamente dentro del área deben encontrarse las tomas de los servicios

Las ventanas deben estar a paño con el muro y deben ser de una sola pieza, no deben tener la posibilidad de abrirse.

Las puertas deben ser abatibles y de materiales lisos que eviten sitios de difícil limpieza.

Las uniones entre piso/muro/techo deben contar con curvas sanitarias.

3.1.10. ALMACÉN DE PRODUCTOS INFLAMABLES.

En caso de que se manejen productos o materiales inflamables, debe contarse con un área debidamente protegida, ventilada y separada del resto del almacén y asegurando que los contenedores se encuentran aterrizados, asimismo las lamparas que proveen de iluminación artificial y las características de construcción de estas áreas, deben apearse a los reglamentos e instructivos de la Secretaria del Trabajo y Previsión Social.

3.1.11. ÁREA ESPECIAL.

Debe contarse con ellas cuando se manejen productos que por sus características requieren condiciones especiales de almacenamiento, como en el caso del ácido acetil salicilico, el cual necesita estar almacenado a humedades bajas.

3.1.12. ALMACÉN DE MUESTRAS DE RETENCIÓN.

Aquí deben encontrarse todas las muestras de retención de las materias primas y productos terminados. Su acceso debe ser restringido al personal de la unidad de garantía de calidad. Este almacén podrá localizarse físicamente en cualquier área de la fábrica, a excepción de áreas productivas, asimismo deben mantener los registros necesarios.

3.1.13. ALMACÉN DE GRANELES.

Los productos semiterminados que se encuentren pendientes del resultados del departamento de control de calidad, deben encontrarse en esta área hasta que se autorice su acondicionamiento. Para el caso de formas farmacéuticas líquidas y suspensiones orales en cuarentena, pueden permanecer en el mismo tanque de preparación dado que son voluminosas.

3.1.14. ÁREA DE CUARENTENA DE PRODUCTOS TERMINADOS.

En esta área se localizaran los productos terminados que se encuentren pendientes del resultado del departamento de control de calidad.

3.1.15. ALMACÉN DE PRODUCTOS TERMINADOS APROBADOS.

Aquí se encontraran todos los productos que hayan sido aprobados por el departamento de control de calidad para su distribución.

3.2. PRODUCCIÓN.

Las áreas de fabricación deben cubrir como mínimo los siguientes requisitos:

1. Tamaño, diseño y construcción adecuados para: efectuar los procesos de fabricación correspondientes en lugares con separación físicas para cada una de las actividades que se realicen; asegurar un acceso restringido a las áreas; y facilitar el flujo¹⁰⁵ de materiales y personal.
2. Se adaptaran las medidas de seguridad y protección especiales en las áreas donde se fabriquen productos que por su naturaleza así lo requieran.
3. Sistemas de extracción e inyección de aire (con un número de 20 cambios de aire por hora); en los casos en que el producto lo requiera por sus características, deben tener sistemas que regulen la temperatura, la humedad y la calidad de aire.
4. Presiones diferenciales de aire balanceadas a fin de minimizar contaminaciones cruzadas. La presión será positiva en relación al pasillo interno del modulo de fabricación de áreas estériles y negativo en áreas no estériles
5. Aire filtrado para los pasillos internos de los módulos de fabricación.
6. Sistemas de recolección de polvos y procedimientos para disposición final en las áreas donde se generen estos.
7. Drenajes de tamaño adecuado, si estos están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, deben tener una trampa o algún dispositivo mecánico que evite el sifoneo y la emisión de vapores y malos olores.
8. Cualquier canal abierto debe ser poco profundo para facilitar su limpieza y cuando aplique, su desinfección.
9. Líneas de acondicionamiento separadas mediante barreras físicas a fin de evitar problemas de confusión de productos, etiquetas, materiales de empaque e instructivos para cada forma farmacéutica o producto que se acondicione.

Las áreas con las que debe contar el área de producción pueden dividirse de acuerdo al tipo de forma farmacéutica que se elabora, observándose:

3.2.1. SÓLIDOS NO ESTÉRILES.

Dentro de los medicamentos denominados como sólidos no estériles se encuentran: cápsulas¹⁰⁶, perlas¹⁰⁷, comprimidos¹⁰⁸, grageas, emplastos¹⁰⁹ y polvos¹¹⁰, los cuales para su fabricación requieren

¹⁰⁵ Cuando nos referimos a facilitar el flujo nos referimos en que se tenga el espacio suficiente para el transporte de los materiales, y que este no impida o obstaculice el flujo del personal, y sobre todo a un flujo inteligente, esto es, un flujo unidireccional de los productos intermedios para así evitar el peligro de contaminación cruzada.

¹⁰⁶ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define como Cápsulas a los cuerpos huecos, pequeños receptáculos obtenidos por moldeamiento de gelatina, pudiendo ser de textura dura o blanda, dentro de los cuales se dosifican él o los principios activos y excipientes en forma sólida (mezcla de polvos o microgranulos) o líquida. Las cápsulas duras están constituidas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación (se pueden volver a abrir con facilidad); las cápsulas blandas están constituida por una sola sección y son selladas después de su dosificación (estas no se abren después de haber sido selladas). Ambas se fabrican en varios tamaños y formas, en el caso de las cápsulas blandas se pueden administrar también por vía vaginal. Tanto las cápsulas duras como las blandas pueden ser de liberación controlada y en el caso de las segundas también se pueden presentar de tipo enterico.

de diversas operaciones unitarias como son: mezclado, granulado, secado, "slug" (precompresión), compresión o encapsulado, grajeado. Para llevar a cabo estas actividades es necesario contar con:

I. Módulos de fabricación para cada una de estas actividades, físicamente separadas y con las dimensiones y diseño adecuado para:

- A) La colocación ordenada y lógica del equipo y los materiales.
- B) Permitir el flujo adecuado de materias primas, materiales de envase y personal.
- C) La capacidad de producción que se tenga.
- D) La diversidad de productos que se fabriquen.
- E) El tipo de operaciones a que se destine.

II. Acabados sanitarios para todas las áreas de fabricación, entre estos acabados podemos mencionar.

- 1) Superficies interiores (paredes, pisos y techos) lisos, sin grietas e impermeables.
- 2) Uniones entre piso, muro, techo redondeadas (de 45°).
- 3) Ventanas diseñadas de tal forma que se eviten sitios de difícil limpieza, así como la libertad de abrirse.

III. Tuberías de agua, vacío, aire comprimido y otros servicios, instaladas fuera de las áreas de fabricación, en estas solo debe encontrarse la toma del servicio, la cual estará ubicada y diseñada de manera que facilite su limpieza y evite el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.

IV. Sistemas de extracción y colección de polvos en las áreas donde se generen estos. Si los sistemas de extracción de polvos están conectados en línea a diferentes cubículos de fabricación, deberán contar con dispositivos o ángulos de inclinación que eviten la contaminación cruzada. Los polvos colectados serán eliminados en base a Procedimientos Estándar de Operación internos y conforme a lo que establece la Secretaría de Desarrollo Social.

V. Presiones diferenciales de aire, balanceadas de tal forma, que sean negativas con respecto a los pasillos internos del modulo de fabricación o áreas adyacentes.

VI. Iluminación y ventilación efectiva, y contar en caso de que el producto lo requiera con control de humedad, temperatura y/o luz (efervescentes).

¹⁰⁷ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define como Perla al reservorio sólido que contiene él o los principios activos y aditivos, formado por gelatina blanda, cerrado, generalmente de forma esferoidal. Su contenido es líquido o semisólido, viscoso u oleoso.

¹⁰⁸ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define como Comprimido al preparado sólido que contiene él o los principios activos y aditivos, generalmente en forma discoide, ranurados y de tamaño variado, obtenido por compresión de polvos o gránulos. Existen variedad de tabletas tales como: efervescentes, sublinguales, de acción y liberación prolongada, vaginales, multicapa y masticables

¹⁰⁹ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Emplasto o parche a la forma sólida que contiene él o los principios activos y aditivos, extendidos sobre una tela, plástico o cinta adhesiva que sirve como soporte y protección, además de tener un efecto oclusivo y acción macerante que permite además el contacto directo con la piel y se reblandece con la temperatura corporal.

¹¹⁰ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Polvos como forma sólida que contiene él o los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad.

VII. Sistemas de inyección de aire filtrado y extracción de aire.

VIII. Áreas de lavado y desagüe diseñadas, localizadas, y mantenidas de tal manera que se minimice el riesgo de contaminación microbiana. Si es necesario contar con un sistema de desagüe dentro del área de fabricación, este debe evitar el sifoneo, salida de vapores y malos olores.

3.2.2. LÍQUIDOS Y SEMISOLIDOS NO ESTÉRILES.

Dentro de los medicamentos denominados como líquidos o semisólidos no estériles podemos mencionar: jarabes¹¹¹, cremas¹¹², ungüentos¹¹³, pastas¹¹⁴, emulsiones¹¹⁵, geles¹¹⁶, jaleas¹¹⁷, lociones¹¹⁸, elixires¹¹⁹, óvulos¹²⁰, los cuales para llevar a cabo su fabricación y llenado es necesario contar con los siguientes módulos:

¹¹¹ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Jarabe como: solución acuosa con alta concentración de carbohidratos tales como: sacarosa, sorbitol, dextrosa, etc., de consistencia viscosa, en la que se encuentran disueltos él o los principios activos y aditivos.

¹¹² En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Crema como una preparación líquida o sólida que contienen él o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, con un contenido de agua superior al 20%. También se denomina ungüento hidrofílico cuando tienen una base lavable o removible con agua.

¹¹³ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Ungüento o pomada como una preparación de consistencia blanda, que contienen él o los principios activos y aditivos incorporados a una base apropiada, que le da masa y consistencia. Se adhiere y aplica en la piel y mucosas. Esta base puede ser liposoluble o hidrosoluble, generalmente es anhidra o con un máximo de 20% de agua.

¹¹⁴ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Pasta como forma semisólida que contiene él o los principios activos y aditivos, hecha a base de una alta concentración de polvos insolubles (20-50%), en base grasas o acuosas, absorbentes o abrasivos débiles combinados con jabones.

¹¹⁵ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Emulsión como: un sistema heterogéneo constituido de dos líquidos no miscibles entre sí, en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión como fase externa o continua. Existen emulsiones del tipo agua/aceite o aceite/agua y pueden presentarse como semisólidos o líquidos. Él o los principios activos y aditivos pueden estar presentes en la fase externa o interna.

¹¹⁶ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Gel como preparación semisólida que contiene él o los principios activos y aditivos sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida.

¹¹⁷ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Jalea como un coloide semisólido que contiene él o los principios activos o aditivos, cuya base hidrosoluble está constituida por gomas como la de tragacanto, otras bases usadas son la glicerina, pectina, alginatos, compuestos boroglicerinados, derivados sintéticos o sustancias naturales como la carboximetilcelulosa.

¹¹⁸ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Loción como una solución, suspensión o emulsión, que contiene él o los principios activos y aditivos y cuyo agente dispersante es predominantemente acuoso.

¹¹⁹ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Elixir como solución hidroalcohólica que contiene él o los principios activos y aditivos; contienen generalmente sustancias saborizantes así como aromatizantes. El contenido de alcohol puede ser del 5 al 18%.

¹²⁰ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Óvulo como una presentación sólida a temperatura ambiente que contiene él o los principios activos y aditivos, de forma ovoide o cónica, con un peso de 5 a 10 g preparado generalmente con gelatina glicerinada.

- 1) Recepción de materias primas (órdenes surtidas).
- 2) Fabricación.
 - 2.1) Lavado de equipo y accesorios.
 - 2.2) Almacenado de equipos y accesorios.
 - 2.3) Producción
 - 2.4) Control en proceso.
- 3) Llenado y acondicionamiento.
 - 3.1) Almacenamiento de etiquetas y materiales de acondicionamiento.
 - 3.2) Descartonado.
 - 3.3) Llenado y acondicionamiento.

Estas áreas estarán diseñadas y construidas de tal forma que:

- a) De una separación física definida para las operaciones que puedan llevarse a efecto en la misma área o en otra adyacente.
- b) Las áreas de producción y llenado no sean vías de paso para el personal.
- c) Permita un flujo adecuado de materias primas, materiales de envase y empaque, y del personal.
- d) Asegure que no existe ningún riesgo durante el proceso de fabricación.

Para el buen funcionamiento de las áreas de fabricación, es necesario contar con:

- 1) Servicio de agua potable, purificada y desmineralizada correctamente identificadas.
- 2) Sistema de drenaje que cuente con suficiente número de coladeras, las cuales tengan tapas protectoras tipo sanitario.
- 3) Sistema de filtración dependiendo de las características de los productos. Tanto los filtros como las bombas utilizadas serán de tipo sanitario y de capacidad suficiente.
- 4) Líneas de conducción de un material que no reaccione o se adicione al producto y que resistan la limpieza y remoción del producto que se fabricó. Las bombas empleadas para el traslado del producto serán de acabado sanitario en la parte que entra en contacto con el producto.
- 5) Tarimas de material que no desprendan partículas.

Es importante que las áreas de fabricación:

- * Estén libres de materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se vaya a procesar.
- * Cuente con procedimientos para llevar a cabo programas de control ambiental, que permitan prevenir los posibles riesgos de contaminación microbiana.
- * Procedimientos que regulen las actividades de fabricación de manera que se evite la simultaneidad de operaciones en etapas que impliquen posibilidad de confusión o riesgo de contaminación cruzada.

3.2.3 ESTÉRILES.

La producción de preparaciones estériles (parenterales de pequeño y gran volumen, suspensiones y soluciones oftálmicas, ungüentos oftálmicos, liofilizados), se llevan a cabo en áreas asépticas, las cuales se clasifican de acuerdo con las características requeridas del aire en áreas grado A, B, C, y D.

| Grado | Número máximo de partículas permitidas por m ³ | | Número máximo de microorganismos viables permitidos por m ³ |
|--|---|---------|--|
| | 0.5-5 mm | >5 mm | |
| A (Estación de trabajo con flujo de aire laminar) | 3500 | Ninguna | Menos de 1 |
| B | 3500 | Ninguna | 5 |
| C | 350000 | 2000 | 100 |
| D | 3500000 | 20000 | 500 |

Tabla2. Clasificación del sistema de aire para la fabricación de productos estériles.

De acuerdo al texto de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos (parte 3) (1996)¹²¹, se pueden distinguir tres tipos de productos estériles, los cuales están basados en la procedencia y la obtención del grado estéril en:

A) Productos esterilizados terminalmente por calor. La preparación de soluciones, ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones, así como la operación de llenado se realizan en un ambiente grado C (se puede utilizar un grado D si se toman medidas adicionales que ayuden a minimizar la contaminación), para ofrecer cuentas microbianas y de partículas bajas, adecuadas para filtración inmediata y esterilización. En el caso de parenterales, se utiliza una estación de trabajo con un flujo laminar¹²² (grado A) en un ambiente grado C para la operación de llenado.

B) Productos esterilizados por filtración. El manejo de las materias primas y la preparación de soluciones se realizan en un ambiente grado C (se puede utilizar un grado D si se toman medidas adicionales que ayuden a minimizar la contaminación), para su posterior filtración estéril, después de la cual se maneja y distribuye el producto en envases bajo condiciones asépticas en áreas grado A o B con un antecedentes B o C respectivamente.

C) Productos estériles preparados a partir de materias primas estériles. El manejo de las materias primas y todo el proceso subsecuente se realiza en un área grado A o B con un antecedente B o C respectivamente.

Para el buen funcionamiento de esta área, es necesario contar con:

- 1) Esclusas¹²³ que sirvan como la única entrada del personal y/o material; las puertas de estas esclusas no deben abrirse simultáneamente, por lo cual es necesario un sistema de intercerrado y un sistema de aviso visual y/o auditivo para así evitar abrir más de una puerta al mismo tiempo.

¹²¹ "Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos (parte 3)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. No. 3. Vol. 27. págs. 38-47.

¹²² En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define a Flujo laminar como la dirección que sigue el aire, en un solo sentido (unidireccional) y puede ser: flujo laminar horizontal y vertical, según se requiera

¹²³ En el proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993 se define como Esclusa al espacio cerrado con dos o más puertas, las cuales comunican a uno o más cuartos, con el propósito de controlar el flujo de aire entre los cuartos, y es utilizado para el ingreso y egreso de personal y materiales.

- 2) Superficies de exposición lisas, impermeables, sin grietas ni bordes salientes con el fin de minimizar el esparcimiento o acumulación de partículas o microorganismos, y permitir la aplicación repetida de agentes limpiadores y desinfectantes.
- 3) Curvas sanitarias entre piso-muro, muro-muro y muro-techo.
- 4) Lámparas empotradas al techo, contando con mica protectora lisa.
- 5) Ventanas diseñadas con doble vidrio y al ras de muro.
- 6) Puertas cuidadosamente diseñadas para evitar lugares de limpieza inaccesibles, por tal motivo tienen que contar con cierre hermético en la parte superior e inferior de la puerta.
- 7) Áreas diseñadas de tal manera que se evite la entrada innecesaria del personal de supervisión o de control. El diseño de las áreas grado B debe permitir que todas las operaciones puedan observarse desde el exterior.
- 8) Áreas separadas para las diversas operaciones; preparación de componentes, preparación, llenado y esterilización del producto, las cuales tengan un flujo adecuado, como se muestra en las siguientes figuras.

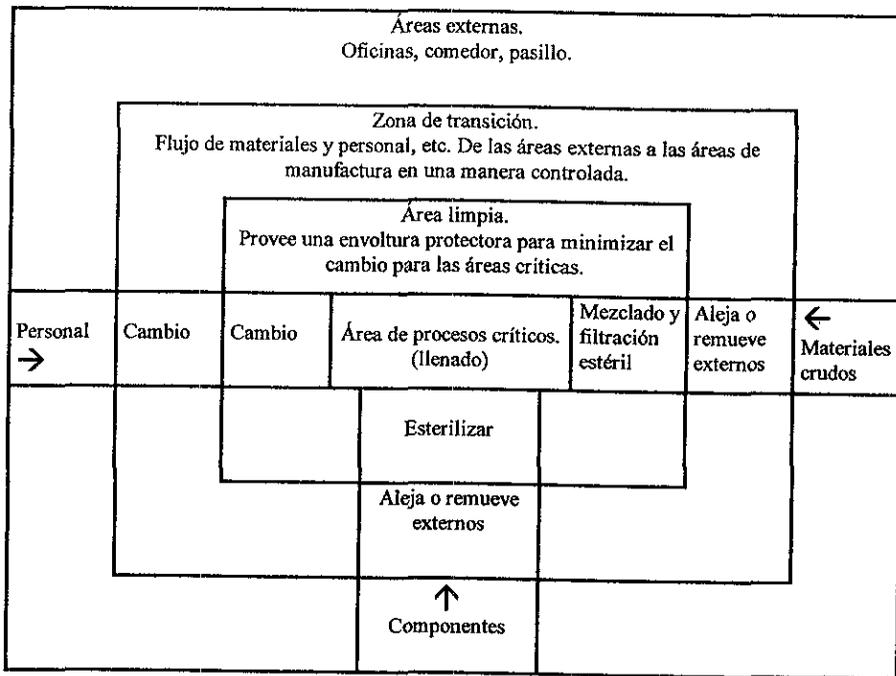


Figura 1. Flujo adecuado en un área estéril.¹²⁴

¹²⁴ Figura 1 tomado de: Wyn S., "Baseline™ Pharmaceutical Engineering Guides Up date. An Executive summary of the sterile manufacturing facilities draft and water and steam systems working document up date". *Pharmaceutical Engineering*. 1997. No 3. Vol. 17. págs. 44-62.

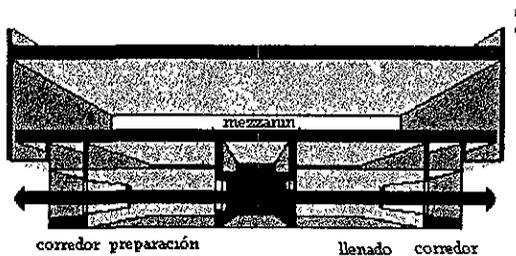


Figura 2. Flujo adecuado en un área de preparación de líquidos estériles.¹²⁵

- 9) Lavabos y drenajes instalados, ubicados y mantenidos de manera que se minimicen los riesgos de contaminación microbiológica, por esta razón son necesarios los sistemas con aire a presión efectivos y fáciles de limpiar. Sin embargo los lavados y drenajes deben *excluirse de las áreas donde se lleve a cabo las operaciones asepticas* y solo estarán presentes en el área de vestido.
- 10) Tuberías de agua, vacío, aire y otros servicios, así como los ductos con cables de energía eléctrica, instalados de manera que no se encuentren sobre los muros del interior del cuarto limpio.
- 11) Sistema de aire filtrado con presión positiva en relación a los cuartos adyacentes, en todas las condiciones operacionales, el cual fluya de las áreas críticas a las menos críticas (presión en cascada).
- 12) Sistema de advertencia o alarma que indique las fallas en la fuente de aire (caídas de presión).

El área de cambio de ropa debe contar con barrido de aire filtrado y separaciones físicas entre los cuartos incluyendo una esclusa para el ingreso del personal. El cuarto de desvestido contara con un lavabo, mientras que el cuarto de vestido (donde se encuentra el uniforme estéril) con un espejo de cuerpo completo el cual ayude a supervisar la correcta colocación del uniforme.

El área de llenado contará a su vez con un sistema de intercomunicación con el resto de las áreas limpias; la banda transportadora utilizada no debe pasar a través de una división entre una área limpia clase 10000 y una clase 100000, a no ser que la banda este siendo esterilizada continuamente.

Es importante :

- ✓ Que las fuentes de agua, el equipo de tratamiento de agua y agua tratada sean monitoreados antes de su uso, para asegurar que el agua cumple con las especificaciones adecuadas para su uso.
- ✓ Controlar el movimiento de personal en las áreas limpias, para evitar la excesiva generación de partículas viables y no viables.
- ✓ Evitar la presencia de recipientes y materiales capaces de generar partículas y fibras.
- ✓ Que el tiempo entre el lavado, secado y esterilizado de los componentes sea corto, estableciéndose el tiempo límite de almacenamiento de estos materiales.

¹²⁵ Figura 2 tomada de:

Hofmeister J. F., Robison J. E. y Schwener W.. "Natural Lighting in the Pharmaceutical Manufacturing Environment". *Pharmaceutical Engineering*. 1997. No 3. Vol. 17. págs. 30-34.

3.2.4 PENICILINICOS.

Aunque el título lo indique, aquí no solo vamos a mencionar las características de las instalaciones para la producción de penicilínicos, sino que vamos a indicar de manera general las características para todos aquellos medicamentos que por alguna razón requieren de instalaciones independientes como lo son las vacunas, hormonales, entre otros. Pero por razones de facilidad se indicaran como penicilínicos a toda esta gama de medicamentos.

Ahora bien ¿que es para nosotros instalaciones independientes?.

Para el caso de líquidos y sólidos no estériles, y aun estériles, es la colocación en áreas independientes y exclusivas, la cual cuente con separación física, la cual solo esta formada por un muro y un pasillo.

Pero para el caso de los penicilínicos, oncológicos, cefalosporínicos, inmunodepresores, hemoderivados, biológicos virales, biológicos microbianos y otros medicamentos denominados de alto riesgo por la Secretaria de Salubridad y Asistencia, se recomienda en el proyecto de Norma 059 SSA1 - 1993, el uso de áreas completamente independientes de las empleadas para otro tipo de productos farmacéuticos de uso humano, esto por que:

1. La penicilina causa reacciones alérgicas graves en algunas personas, por tal razón es necesario que en los medicamentos que carecen de ella como principio activo se garantice la inexistencia de esta, aun en cantidades de partes por millón (ppm).
2. Algunos de los biológicos como vacunas son elaboradas con microorganismos atenuados, por lo que existe la posibilidad (en caso de trabajar en las mismas instalaciones) de contaminación microbiológica.

Sin embargo las características arquitectónicas de estas instalaciones son las mismas que para el caso de los medicamentos no penicilínicos, ya que de igual manera podemos encontrar, sólidos, líquidos, y estériles. De esta manera, la instalación ideal para la fabricación de penicilínicos es:

1. La que cuente con áreas específicas para cada uno de los tipos de productos y para cada una de las operaciones que se realicen.
2. La que cuente con los acabados sanitarios necesarios para cada una de las operaciones.
3. La que minimice o anule la posibilidad de contaminación cruzada.
4. La que garantice un flujo unidireccional de las materias primas, graneles y producto terminado.
5. La que cuente con el espacio suficiente para el equipo, instrumento, personal y materias, y que permite la operación, limpieza y mantenimiento adecuado del equipo, así como la limpieza y mantenimiento de la instalación.
6. La que cuente con los servicios necesarios para su buen funcionamiento, de los cuales, solo la toma del servicio este presente dentro del área de fabricación.
7. La que cuente con un número adecuado de cambios de aire por hora.
8. La que tenga el número de partículas y microorganismos permitidos para su funcionamiento.

Y en sí, la que cuenta con las características antes mencionadas para los medicamentos no penicilínicos.

3.3 CONTROL DE CALIDAD¹²⁶.

El área de control de calidad debe estar localizado en una área que sea accesible para llevar a cabo sus funciones, específicamente deberá estar en donde se realicen las operaciones de manufactura, sin interferir en los flujos de materiales en las áreas productivas, pero sí controlando cualquier proceso.

Es necesario conocer las dimensiones del Laboratorio Analítico para hacer una correcta distribución de áreas según los requerimientos.

Normalmente, el laboratorio de Control de Calidad consta de tres unidades¹²⁷ correspondientes a los análisis químicos, análisis microbiológicos y análisis físicos. Sin embargo, aquí se mencionan algunas otras secciones, las cuales deberán estar bien delimitadas.

3.3.1 SECCIÓN DE ANÁLISIS QUÍMICOS.

Esta área cuenta con:

- a) El espacio necesario para un grupo reducido de personas de acuerdo al número y tipo de análisis por realizar.
- b) Espacio suficiente para mesas de trabajo resistentes a los reactivos químicos con todos aquellos servicios que se requieren en esta clase de análisis como son el agua desionizada, destilada, agua común, gas, electricidad, conexiones de salida de aire. Estas mesas deberán tener gavetas que permitan la colocación de materiales diversos.
- c) Espacio suficiente para lavabos y refrigeradores.
- d) Espacios para anaqueles independientes, mismos que servirán para la colocación de material de vidrio, reactivos, soluciones y muestras por analizar.
- e) Campana de extracción eficiente de cierre hermético en el cual se manejará los reactivos tóxicos.
- f) Un sistema de aire acondicionado eficiente, el cual contendrá filtros adecuados con objeto de evitar contaminación y mantener las mejores condiciones para trabajar o bien, contará con un sistema de inyección de aire.
- g) Paredes, pisos y techos monolíticos para facilitar la sanitización, y recubiertos con pintura lavable y resistente a los materiales químicos de uso común.

3.3.2. SECCIÓN DE ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO.

Aquí deberá observarse:

- A. El espacio necesario para un grupo reducido de personas de acuerdo al número y tipo de análisis por realizar.

¹²⁶ Smith D. T., "A modern Approach to the Design and Construction of Clean Rooms for Pharmaceutical Operations". The Chemical Engineers. 1982. No. 38. págs. 182-184.

¹²⁷ En el Proyecto de norma Oficial Mexicana NOM-100-SSA1-1994, Que establece las especificaciones sanitarias de instalaciones de laboratorio de control de calidad para la industria químico-farmacéutica. *Diario Oficial*. Miércoles 26 de julio de 1995. Menciona que las áreas con las que debe contar un laboratorio de control de calidad son: administrativa, recepción de muestras, análisis físicos y químicos, equipos e instrumentos, análisis microbiológicos, análisis de productos esteriles y pruebas biológicas (bioterio), sin embargo nosotros omitimos al área administrativa (la cual posteriormente será mencionada) y la de recepción de muestras, e indicamos la necesidad de contar con una área para el almacén de reactivos, ya que consideramos que este va a funcionar como un tipo de almacén y se tendrán a la mano solo "pequeñas" cantidades de estos reactivos

- B. El espacio suficiente para lavabos, refrigeradores e incubadoras a diferentes temperaturas, autoclave, cámaras de inoculación y equipos especiales de esta sección
- C. Mesas de trabajo resistentes a las constantes sanitizaciones y desinfecciones químicas; las mesas deberán tener los servicios de agua destilada, agua común, electricidad, gas, vapor así como gavetas para colocar el material diverso.
- D. Una doble puerta en la entrada con cortinas de aire limpio para mantenerla aislada e impedir la entrada y/o salida de aire.
- E. Anaqueles para la colocación de reactivos, material de vidrio, soluciones, muestras por analizar, etc.
- F. Un sistema de aire acondicionado especial donde se utilice filtros de diversos materiales para evitar contaminaciones en ambos sentidos o bien, un sistema de inyección de aire con las mismas características.
- G. Pisos, paredes y techos monolíticos y con pintura resistente, lavable e inerte a los esterilizantes químicos.

3.3.3. SECCIÓN DE ANÁLISIS FÍSICOS.

Para el buen funcionamiento de esta área es necesario contar con:

- I. El espacio necesario para un grupo reducido de personas de acuerdo al número y tipo de análisis por realizar.
- II. Mesas de trabajo resistentes con servicios de electricidad y agua.
- III. El espacio necesario para la colocación de instrumentos y equipo que se requiere para la evaluación de los materiales.
- IV. El espacio necesario para anaqueles donde se coloca el material para inspeccionar.
- V. Un sistema de aire acondicionado o un sistema de inyección de aire para tener un lugar agradable de trabajo.
- VI. Pisos, paredes, techos monolíticos y pintura lavable lo cual ayude a facilitar su sanitización.

3.3.4. SECCIÓN DEL EQUIPO DE LABORATORIO.

Los requisitos mínimos para esta área son:

- 1) Espacio necesario para un grupo reducido de personas de acuerdo al número y tipo de análisis por realizar.
- 2) Suficiente espacio para la instalación de mesas donde serán colocados los aparatos necesarios para los análisis, quedando bien delimitados y con espacios suficientes para permitir que el usuario los maneje comodamente y sin riesgo de interferencias y/o accidentes. Estas mesas deberán contar con los servicios que requieren cada uno de los aparatos como: electricidad, conexiones de aire, agua común, agua destilada, entre otros.
- 3) Espacios para la colocación de reguladores de voltaje.
- 4) Sistema de aire acondicionado o un sistema de inyección de aire para tener un lugar agradable de trabajo.
- 5) Pisos, paredes y techos monolíticos para facilitar su limpieza.

3.3.5. SECCIÓN DEL ÁREA ESTÉRIL.

Aquí podemos observar:

- a) El espacio necesario para las personas de acuerdo al número y tipo de análisis.
- b) Suficiente espacio para campanas de flujo laminar, mesas de trabajo y bancos de acero inoxidable.
- c) Pisos, paredes y techos monolíticos, lisos y cubiertos con pintura epoxi que no desprendan partículas, sea inerte y lavable, los ángulos entre techos y paredes, así como entre pisos y paredes deberán ser redondeados para facilitar su limpieza.
- d) Ventanas herméticas, con marcos con ángulos redondeados, juntas lisas; y vidrios reforzados para evitar ruptura. Las ventanas internas son sencillas (1 vidrio) y las del exterior son dobles (dos vidrios).
- e) Conexiones que proporcionan los diferentes servicios (vacío, electricidad, gas, entre otros) bien protegidas. La instalación eléctrica incluyendo la luz ultravioleta debe garantizar seguridad y ser impermeable para facilitar su limpieza.
- f) Aire a presión positiva para evitar contaminaciones.
- g) Un sistema que mantenga la humedad relativa 40 y 50%.
- h) Un sistema de aire acondicionado filtrado, el cual regule la temperatura pasando el aire por baterías calientes o refrigeradas y la humedad por cambiadores o deshumectantes.
- i) Una preárea antes de entrar propiamente al área estéril con las siguientes características:
 - * Área de vestido, la cual consta del espacio suficiente que permita al operario desvestirse en un comportamiento y vestirse en el que se haya la vestimenta esterilizada. Normalmente la separación que marca estos dos comportamientos es una banca. Esta área cuenta con irradiación ultravioleta.
 - * La separación entre preárea y el área estéril está dada por una doble puerta colocadas de tal manera que éstas no pueden ser abiertas simultáneamente.

3.3.6. SECCIÓN DEL BIOTERIO.¹²⁸

Esta sección esta ubicada lejos del área de producción y diseñada de tal forma que permita la realización de las diferentes pruebas biológicas en forma independiente por tal razón cuenta con las siguientes áreas:

- + Recepción y almacenamiento de alimentos.
- + Lavado de equipo y accesorios.
- + Almacén de animales muertos y/o de desecho.
- + Criaderos (si aplica)
- + Pruebas o ensayos .
- + Aislamiento y alojamiento de los alimentos.
- + Recepción.
- + Cuarentena.

¹²⁸ Hume C. W., "The Ufaw Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals". UFAW. 4ª Edición. Londres. 1972. págs. 167-186.

Las áreas de aislamiento, alojamiento tendrán módulos adecuados, suficientes para asegurar y garantizar la separación de los animales por especie.

Para el buen funcionamiento del bioterio es necesario que tenga las siguientes características:

- 1) Los pisos, paredes y techos fáciles de limpiar, durables y resistentes, impermeables a la humedad, resistentes al fuego, recubiertos con pintura para proporcionar superficies lisas y pulidas.
- 2) Pasillos suficientemente amplios para facilitar el flujo del personal, equipo y materiales.
- 3) Ausencia de ventanas exteriores y tragaluces, para evitar variaciones de temperatura e iluminación.
- 4) Controladores de temperatura y humedad relativa para mantener la temperatura y humedad relativa dentro del rango recomendado para los animales comunes de laboratorio.

| ANIMAL | HUMEDAD RELATIVA % | TEMPERATURA |
|---------|--------------------|-------------|
| RATONES | 40 - 70 | 18 - 26 |
| RATAS | 40 -70 | 18 - 26 |
| CONEJOS | 40 - 60 | 16 - 21 |

Tabla 3. Recomendaciones de humedad relativa y temperatura para animales comunes de laboratorio¹²⁹.

- 5) Paredes de concreto, ya que estas son más eficientes en la contención del ruido.
- 6) Sistemas eléctrico seguro, el cual provea de iluminación apropiada y suficiente para el trabajo del personal; y de la intensidad de luz adecuada para los animales.

Un aspecto sumamente importante en cualquier bioterio son las características del sistema de alojamiento¹³⁰, el cual debe proporcionar el bienestar de los animales, reunir los requerimientos para la realización de las pruebas o ensayos, y controlar las variables experimentales. Por tal razón este sistema contará con:

- a) Espacios adecuados que permitan libertad de movimiento, ajuste de posturas y tener un lugar para descansar apropiado para las especies.
- b) Comederos y bebederos que permitan realizar los servicios de llenado y cambio de los alimentos y agua; y controlar la contaminación por orina y heces fecales.
- c) Sistemas adecuados para satisfacer las necesidades biológicas de los animales como mantenimiento de temperatura corporal, urinación, defecación y su apropiada reproducción (en caso de los criaderos).
- d) Jaulas construidas de materiales fuertes y durables, de superficies lisas, impermeables o impenetrables, con un mínimo de bordes, ángulos y esquinas para evitar que se atraiga o retenga basura, excremento y/o agua.

Aunque no existen parámetros establecidos del espacio para los animales, existe un espacio mínimo recomendado para estos, los cuales están basados en la información disponible y conciernen a espacios razonables fijados para alojamiento de estos, los cuales se muestran en la tabla 4.

¹²⁹ Tabla tomada de: "Propuesta de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica". *Diario Oficial*. Viernes 24 de Noviembre de 1995.

¹³⁰ Es recomendable que la composición de los grupos se mantenga lo más estable posible, ya que los grupos mezclados o la introducción de nuevos miembros pueden alterar la conducta y las funciones fisiológicas de las especies.

| ANIMALES | PESO (g) | TIPO DE ALOJAMIENTO | ÁREA / ANIMAL cm ² | ALTURA cm |
|----------|-----------|---------------------|----------------------------------|--------------|
| RATONES | < 10 | JAULAS | 38.71 | 12.70 |
| | 10 - 15 | JAULAS | 51.62 | 12.70 |
| | 15 - 25 | JAULAS | 77.41 | 12.70 |
| | > 25 | JAULAS | 96.78 | 12.70 |
| RATAS | <100 | JAULAS | 109.68 | 17.78 |
| | 100 - 200 | JAULAS | 148.40 | 17.78 |
| | 200 - 300 | JAULAS | 187.11 | 17.78 |
| | 300 - 400 | JAULAS | 258.08 | 17.78 |
| | 400 - 500 | JAULAS | 387.12 | 17.78 |
| | > 500 | JAULAS | 451.64 | 17.78 |
| | Kg | | m ² | |
| CONEJOS | < 2.0 | JAULAS | 0.14 | 35.56 |
| | 2.0 - 4.0 | JAULAS | 0.28 | 35.56 |
| | 4.0 - 5.4 | JAULAS | 0.37 | 35.56 |
| | > 5.4 | JAULAS | 0.46 | 35.56 |

Tabla 4. Recomendaciones de espacio mínimas para animales de laboratorio¹³¹.

3.3.7 SECCIÓN PARA EL ALMACÉN DE REACTIVOS¹³².

En esta sección podemos observar:

- a) Muros incombustibles.
- b) Espacios suficientes para colocar anaqueles para reactivos, los cuales deben tener barras de soporte.
- c) Paredes, techos, y piso monolíticos y con pintura epoxi, la cual es resistente, inerte y lavable.
- d) Sistemas de humedad relativa y temperatura controlada; y servicio de electricidad.
- e) Un armario para las sustancias inflamables, el cual cuente con cierre hermético, extinción automática y bandeja con absorbente.
- f) Espacios delimitados para sales, solventes y los diferentes tipos de reactivos que se tengan.
- g) Sistemas de extinción de incendios.
- h) Salidas de fácil acceso y duchas de emergencia.

Es necesario además tener un adecuado acomodo de los reactivos, tomando en cuenta sus incompatibilidades, facilidad de reacción, entre otros, por esta razón a continuación se dan dos listas que proporcionan una selección de materiales que es necesario separar por su potencia reactiva o efectos tóxicos.

A.- Lista parcial de incompatibles (peligro por reactividad). Las sustancias de la izquierda debe ser manejadas y almacenadas de manera que no entren en contacto accidental con los correspondientes de la derecha pues pueden ocurrir reacciones violentas.

¹³¹ Tabla tomada de: "Propuesta de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica". *Diario Oficial*. Viernes 24 de Noviembre de 1995.

¹³² Ver: Storh J. M., "Almacenamiento de Productos Inflamables para la Industria Química". *Ingeniería química*. 1981. No. 150. Vol. 13. págs. 65-71.

| | |
|--|--|
| Ácido acético | Ácido nítrico, compuestos que contengan hidróxido, etilenglicol, ácido perclórico, peróxidos y permanganatos. |
| Acetona | Mezclas de ácido nítrico y sulfúrico concentrados. |
| Metales alcalinos y alcalinoterreos, tales como sodio, potasio, litio, magnesio, calcio, aluminio en polvo | Dióxido de carbono, tetracloruro de carbono y otros tales como hidrocarburos clorados. (En caso de presentarse incendio en estos metales, no usar: agua, espuma ni químicos secos, utilizar arena seca). |
| Amoníaco (anhidro) | Mercurio, cloro, hipoclorito de calcio, yodo, bromo y ácido fluorhídrico. |
| Nitrato de amonio | Ácido, metales en polvo, líquidos inflamables, cloratos, nítricos, azufre, compuestos orgánicos finamente divididos o combustibles. |
| Anilina | Ácido nítrico, peróxido de hidrógeno. |
| Bromo | Amoníaco, acetileno, butadieno, butano y otros gases del petróleo, carburo de sodio, trementina, benceno y metales en polvo fino. |
| Óxidos de calcio | Agua. |
| Carbón activado | Hipoclorito de calcio. |
| Cloratos | Sales de amonio, ácidos, metales en polvo, azufre, compuestos orgánicos finamente divididos o combustibles. |
| Ácido crómico y trióxido de cromo | Ácido acético, naftaleno, alcanfor, glicerol, trementina, alcohol, otros líquidos inflamables. |
| Cloro | Amoníaco, acetileno, butadieno, butano, y otros gases del petróleo, hidrógeno, carburo de sodio, trementina, benceno, metales en polvo fino. |

B. Lista parcial de incompatible (peligro de toxicidad). Las sustancias de la izquierda deben ser manejadas y almacenadas de manera que no entren en contacto accidental con los correspondientes de la columna central, porque pueden producirse gases tóxicos.

| | | |
|--------------------|--|---------------------------|
| Metales arseniosos | Algunos agentes reductores | Arsina |
| Ácidas | Ácidos | Hidroácidos |
| Cianuros | Ácidos | Ácido cianhídrico |
| Hipocloritos | Ácidos | Cloro o ácido hipocloroso |
| Nitratos | Ácido sulfúrico | Dióxido de nitrógeno |
| Ácido Nítrico | Cobre, latón y algunos metales pesados | Dióxido de nitrógeno |
| Nitritos | Ácidos | Vapores nitrosos |
| Fósforo | Alcalis cáusticos o agentes reductores | Fosfina |
| Seleniuros | Agentes reductores | Seleniuro de hidrógeno |
| Sulfuros | Ácidos | Ácido sulfídrico |
| Teluros | Agentes reductores | Ácido telúrico |

Tomando en cuenta las dos listas anteriores el arreglo de los reactivos dentro de un anaquel podría ser el que se muestra a continuación.

| | | | |
|----------------------------|------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| S | P | As | $2OP$ |
| R-X | SO_{-4} | SO_{-3} | $PO_4 X$ |
| A M I D A S | NO_3 | NO_3HO_4 | A C I D O HNO |
| METALES | HIDRUROS | AGUA | |
| CN- | OCN- | HCN | ACIDOS |
| M-CH | OXIDOS | SILICATOS | CO^3 C A R B O N |
| SO_{24} | R-Se | FOSFOROS CARBUROS NITRUROS | AGUA |
| BO_{-33} | CrO_{24} | MnO_{24} | MnO_{-4} |
| ClO_{-3} | ClO_{-4} | HClO ₄ | PEROXIDOS |
| ACIDOS | HNO_3 | HCN | |

| | | |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| ROH | GLICOLES AMIDAS AMINAS | IMINA IMIDAS |
| R-H | Ar H | ESTERES ALDEHIDOS |
| R-X | ArH | ESTERES $2,CH_2$ CETONAS |
| COMPUESTOS ETOXICADOS | | |
| SULFUROS FOCISULFUROS | SULFOXIDOS NITRICOS | |
| FENOLES | | |
| ACIDOS PEROXIDOS | HIDROPEROXIDOS | |
| | | |
| ACIDOS | ANHIDRIDOS | PERACIDOS |

3.4 ÁREAS AUXILIARES.

Las áreas auxiliares, en el proceso de medicamentos deben cumplir con los siguientes requisitos como mínimo:

3.4.1. SECCIÓN PARA EL ALMACÉN DE LA DOCUMENTACIÓN.

Este almacén podrá ser general (que sirva para almacenar toda la documentación de la planta farmacéutica), o bien puede ser departamental (que cada departamento guarde en un lugar específico su documentación); en cualquier de los casos es importante que esta área cuente con:

1. Espacios suficientes para colocar anaqueles que contendrán los archivos de la Documentación.
2. Paredes, techos y piso monolíticos y con pintura inerte y lavable.
3. Servicio de electricidad.
4. Espacios para colocar la documentación por años.

3.4.2. SECCIÓN ADMINISTRATIVA

En general podemos observar dos áreas de este tipo, la que se encuentra fuera de la planta farmacéutica, que generalmente sirve como la recepción para visitas y puestos directivos, y la que se encuentra dentro de los departamentos de la planta como puede ser la producción, control de calidad y aseguramiento de calidad, entre otras, pero independientemente del tipo área a la que pertenezca, esta cuenta con:

- 1) Espacios suficientes para instalar oficinas con todo el mobiliario necesario: escritorios, sillones, archiveros, pizarrones, libreros (biblioteca), etc.
- 2) Servicios de electricidad, agua potable y sistema de aire acondicionado.
- 3) Diferentes secciones que sirvan como oficinas para las diferentes jerarquías existentes en el departamento.

Una característica importante del área administrativa dentro de la planta según Kladko (1991)¹³³ es que no sirva como vía para entrar a otra sección, ni que para llegar a ella sea necesaria entrar a otra sección, si no que debe de ser un área completamente independiente, para evitar peligros de contaminación cruzada, por ejemplo las siguientes dos figuras muestran un arreglo que no recomienda Kladko (ni nosotros) y las otras dos son arreglos recomendados.



Figuras 3 y 4. Arreglos de áreas administrativas dentro de la planta no recomendados.



Figuras 5 y 6. Arreglo del área administrativa recomendado.¹³⁴

¹³³ Kladko M.. "Issues in Laboratory Desing". *Pharmaceutical Engineering*. No. 2. Vol. 11. págs. 15-21

¹³⁴ La figura No 6 es el arreglo que considerado más conveniente, ya que con este arreglo no hay interferencias entre la entrada de las oficinas y las del laboratorio y sobre todo no hay disminución del tamaño del pasillo.

3.4.3. VESTIDORES.

Las áreas destinadas para cambio y almacenamiento de ropa de trabajo, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y en correspondencia con el número de trabajadores. los servicios sanitarios no deben comunicarse directamente, ni localizarse en vías de paso con las áreas de producción o almacenamiento y deben estar provistos cuando menos de: ventilación, agua fría y caliente, lavabos, mingitorios e inodoros, dotación de papel higiénico, toallas de papel o secadores de aire, jaboneras con detergente líquido y recipientes para basura con tapa.

Los vestidores y áreas de lavado de indumentaria inherentes a los productos clasificados por la autoridad sanitaria de alto riesgo, serán independientes a los utilizados para otro tipo de productos.

3.4.4. COMEDOR.

Las áreas del comedor están separadas de los módulos de producción, pero en el mismo edificio; en el caso de que el personal tenga que abandonar el edificio para llegar al comedor se debe contar con Procedimientos Estándar de Operación, respecto a su vestimenta para salida y reingreso a las áreas de producción.

3.4.5. MANTENIMIENTO.

Las áreas de mantenimiento mayor están separadas de las áreas de producción, las herramientas y piezas que por razones operativas sean requeridas, son mantenidas en una área físicamente independiente de los cubículos de fabricación, reservada exclusivamente para este uso. En caso de ser requerido alguna tarea de mantenimiento durante el proceso de fabricación debe establecerse un Procedimiento Estándar de Operación para evitar la contaminación del producto que este procesando¹³⁵.

3.4.6. SERVICIO MEDICO.

El área destinada al servicio medico es un área separada físicamente de las áreas de control y fabricación, y contará como mínimo con botiquín de primeros auxilios, y con los servicios de un medico, ya sea en forma permanente o por un periodo de tiempo preestablecido para ejecutar el control de salud interno del personal.

¹³⁵ Existe la manera de poder realizar las operaciones de mantenimiento aun durante la fabricación de un producto, esto se hace posible utilizando el concepto de área o cuarto técnico mencionado por Lhoest W. J.. "Desing and Selection of Pharmaceutical Production Equipment in the Scope of Modern Automated Plants - Parts I" *Pharmaceutical Engineering*, 1993. No. 2. Vol. 11. págs. 46-56. Este concepto indica la necesidad de tener todos los elementos de la maquina (mecánicos, eléctricos, neumáticos etc.), así como los ductos de distribución (válvulas, reductores de presión, cilindros de presión, entre otros) en una área "independiente" del área productiva, para así tener diferentes beneficios como la facilidad de tener tareas de mantenimiento durante la fabricación, reducción del área productiva, disminución de redes complejas de aire, entre otros.

CAPITULO 4. PERSONAL.

El personal es uno de los factores más importantes dentro de los procesos de producción de medicamentos¹³⁶, por ello debe tener un número adecuado de personal con las cualidades necesarias, que sea competente y experimentado.

4.1 TIPOS DE PERSONAL.

Existen diversos tipos de personal que son necesarios para el buen funcionamiento de la industria farmacéutica, cada uno de ellos deberá presentar diversas características, y tener por escrito sus obligaciones específicas (cuidando de no tener huecos o traslajos en las responsabilidades depositadas), así como la adecuada autoridad para llevar a cabo sus responsabilidades¹³⁷, sin embargo a pesar de la preparación que presente es necesario que sea capacitado constantemente para así reunir las aptitudes necesarias para su buen funcionamiento.

4.1.1. ADMINISTRATIVO.

Personal ejecutivo y administrativo. Debe considerarse una capacitación que dé a la gerencia ejecutiva una comprensión del sistema de calidad junto con las herramientas y técnicas que se necesitan para una participación total de la gerencia ejecutiva en la operación del sistema. La gerencia ejecutiva también debe entender los criterios disponibles para evaluar la eficacia del sistema.

4.1.2. CLAVE.

El personal clave incluye al jefe de producción, al de control de calidad, al jefe de ventas/distribución y a la o las personas autorizadas. Normalmente estos puestos están ocupados por personal de tiempo completo; y en organizaciones grandes, puede ser necesario delegar¹³⁸ algunas de las funciones; sin embargo, la responsabilidad no puede delegarse.

El personal clave responsable de supervisar la fabricación y el control de calidad de los productos farmacéuticos (independientes el uno del otro), debe tener la educación científica y la experiencia práctica necesaria para llevar a cabo su función. Su educación debe incluir el estudio de una adecuada combinación de:

- a) Química (analítica u orgánica) o bioquímica.
- b) Ingeniería química
- c) Microbiología
- d) Ciencias y tecnología farmacéutica.

¹³⁶ En Willig S. H., Tuckerman M. M. y Hitychnigs JV W. S., "Good Manufacturing Practices Pharmaceuticals. A Plan for Total Quality Control". Marcel Dekker. 2ª edición, revised and expanded. 1994. pág. 24. Indica que en estudios realizados se ha estimado que cerca de la cuarta parte de los errores de toda la planta que dan como resultado productos defectuosos, son atribuibles a factores del personal, estos incluyen desinterés, inhabilidad, fatiga y sabotaje.

¹³⁷ Las responsabilidades depositadas en cualquier individuo no deben ser tan amplias que representen algún riesgo para la calidad.

¹³⁸ Es necesario definir por escrito el tipo de personal (nivel de competencia) que desarrollará las funciones delegadas, aún cuando solo se asuman las obligaciones de las personas claves durante la ausencia de estas.

- e) Farmacología y toxicología.
- f) Fisiología y otras ciencias relacionadas.

También debe tener experiencia práctica adecuada para la fabricación y el aseguramiento de calidad de productos farmacéuticos, para esto, puede ser necesario un periodo de preparación durante el cual, el personal deba realizar sus funciones bajo una guía profesional.

La educación científica y la experiencia práctica de los expertos debe ser tal que les permita ejercer un juicio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos y el entendimiento de los problemas prácticos que se encuentra en la manufactura y el control de calidad de productos farmacéuticos.

4.1.3. QUÍMICOS.

Cuando hablamos de químicos nos referimos a todo aquel profesional que se encuentra trabajando en cualquier área de la industria farmacéutica (control de calidad, producción, desarrollo de nuevos productos, mercadotecnia, almacén, entre otros).

A este personal debe capacitarse¹³⁹ para que realice su contribución al éxito del sistema de calidad, por lo que este tipo de personal debe reunir las mismas características que el personal clave, aunque con un menor nivel académico y de experiencia.

4.1.4. OBREROS DE PRODUCCIÓN.

Todos los obreros de producción deben ser ampliamente capacitados en los métodos y habilidades requeridos para efectuar sus tareas, es decir, la operación adecuada de los instrumentos, herramientas y maquinaria que tengan que usar, la lectura y comprensión de la documentación que se les suministre, la relación de sus deberes con la calidad y la seguridad en el lugar de trabajo. Cuando sea apropiado, los operadores deben ser certificados en sus habilidades. También debe considerarse la capacitación en técnicas estadísticas básicas.

4.2 CAPACITACIÓN.

Debe identificarse la necesidad de capacitación del personal, estableciéndose un programa documentado para la capacitación y entrenamiento a todos los niveles, el cual debe ser visto como un proceso continuo (diagrama 7).

¹³⁹ Se debe dar una atención particular a la capacitación sobre las técnicas estadísticas básicas, como son los estudios de capacidad de proceso, muestreo estadístico, recolección y análisis de datos, identificación de problemas y acciones correctivas.

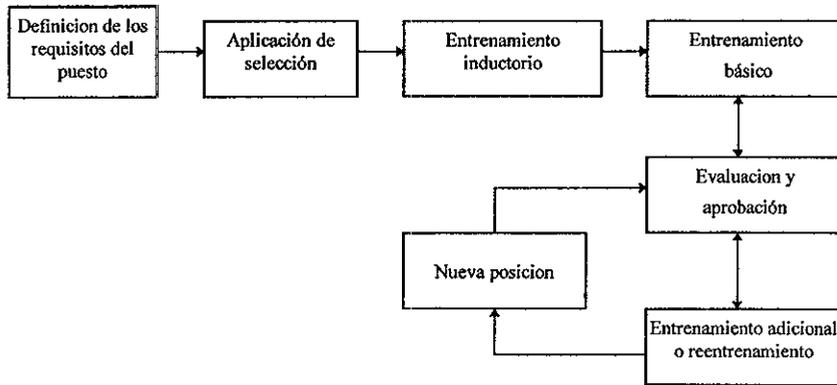


Diagrama 7. Ciclo de entrenamiento y desarrollo.¹⁴⁰

Los programas deben estar aprobados por el Jefe de Producción, Control de Calidad o por el personal responsable, y deben abarcar tres puntos importantes del personal:

- Personal nuevo, el cual debe recibir una capacitación básica sobre la teoría y práctica de las Buenas Prácticas de Manufactura y una capacitación apropiada para las funciones que se le asignen, incluyendo procedimientos detallados¹⁴¹, requerimientos de calidad de la función asignada e instrucciones de higiene de acuerdo a sus necesidades.
- Personal cuyas funciones lo llevan a áreas de fabricación, laboratorio de control o cuyas actividades puedan afectar la calidad del producto (incluyendo personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), dando una atención particular al personal transferido a nuevos puestos y al que labora en áreas estériles, con materiales peligrosos y con productos sensibilizantes a bajas concentraciones.
- Personal que tiene una gran antigüedad en el mismo puesto.

Los programas deben indicar como mínimo: contenido, frecuencia, participación y constancias de realización; es necesario conservar los registros de capacitación, así como tener registros de capacitación individuales, los cuales incluyan:

1. Todos los periodos de educación formal y entrenamiento, incluyendo seminarios industriales.
2. Nombre de la institución, nombre y grado académico del instructor.
3. Nombre del curso, contenido y fecha.
4. Calificaciones especiales, incluyendo manejo de equipo, instrumentos, métodos de ensayo, etc..

¹⁴⁰ Willig S. H y Stoker J. R., "Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. A plan for Total Quality Control". Marcel Dekker. Four Edition, Revised and Expanded. 1997. págs 23-33.

¹⁴¹ La importancia de contar con procedimientos detallados radica en la capacidad de reproducción de una tarea determinada por cualquier persona calificada.

5. Calificación¹⁴² académica o industrial.

Estos registros deben ser mantenidos en un lugar con acceso restringido, y serán revisados anualmente por el supervisor o el personal responsable del departamento de recursos humanos para: promover un cambio de puesto, dar reconocimientos, dar remuneración, o bien puede ser publicadas y servir como un recurso de motivación.

4.3 MOTIVACIÓN.

El grado con el cual la calidad deseada es alcanzada, es proporcional a las actitudes y aptitudes de los individuos que trabajan en la compañía, por tal razón, la motivación es una pieza fundamental.

La motivación del personal empieza con el entendimiento de las tareas que se espera que efectúen y el cómo esas tareas apoyan las actividades totales (es construir un sentimiento de orgullo de su labor). Los empleados deben estar conscientes de las ventajas de un trabajo bien hecho¹⁴³ en todos los niveles, y del efecto de una pobre actuación en su trabajo sobre otros empleados, la satisfacción del cliente, los costos de operación y el bienestar económico de la empresa.

En la norma ISO 9004 (1995)¹⁴⁴, se indica que para lograr un "programa" completo de motivación del personal es necesario reunir tres aspectos, los cuales son.

1. APLICACIÓN:

Los esfuerzos para motivar a los empleados hacia la calidad de actuación, no debe estar dirigidos solamente a los obreros de producción sino también al personal en mercadeo, empaque y servicios posteriores a la venta. Se debe incluir a la administración y a los empleados profesionales y de "staff".

Debe motivarse al personal para que apoye el establecimiento y mantenimiento de estos estándares de alta calidad.

2. CONCIENCIA DE LA CALIDAD.¹⁴⁵

Deberá enfatizarse la necesidad de la calidad por medio de un programa de concientización que puede incluir programas de introducción y elementales para los empleados nuevos, programas de refresco periódicos para los empleados con antigüedad, provistos para que los empleados puedan iniciar acciones correctivas y otros métodos.

¹⁴² Hay ocasiones en las que se considera necesario evaluar y poner una calificación formal al personal que asistió al entrenamiento o capacitación, para lo cual se toma en consideración tanto la experiencia como las habilidades demostradas.

¹⁴³ La filosofía de la capacitación basada en las Buenas Prácticas de Manufactura, es "hazlo bien desde un principio y lo harás solo una vez".

¹⁴⁴ "Administración de la Calidad y Elementos del Sistema de Calidad (ISO 9004) 2 parte". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéutica*. 1995. No. 6. Vol. 25. págs 36-43.

¹⁴⁵ Debe instruirse y estimularse a todos los empleados para que reporten a su supervisor inmediato cualquier condición (relativa a la planta, equipo o personal) que ellos consideren pueda afectar a los productos.

3. MEDICIÓN DE LA CALIDAD.

Puede publicarse medidas precisas y definitivas de los logros de calidad atribuibles a individuos o grupos para permitir que los empleados y supervisores de la línea de producción vean por sí mismos lo que ellos, como grupo o como individuos, están logrando y para estimularlos a producir una calidad satisfactoria¹⁴⁶.

4.4 HIGIENE Y SEGURIDAD.

Deben establecerse por escrito, los requisitos mínimos necesarios de salud para aceptar a cualquier trabajador, contemplándose exámenes médicos iniciales y periódicos, así como los que deben realizarse después de una ausencia debido a enfermedad transmisible; así también se describirán las acciones a tomar en caso de diagnóstico positivo o en caso sospechoso de presentar una enfermedad que ponga en peligro calidad de un medicamento.

Todo el personal debe capacitarse en las prácticas de higiene personal, en especial los que intervienen en los procesos de manufactura deben observar un alto nivel de higiene, por tal motivo:

- a) Debe evitarse el contacto directo entre las manos del personal y las materias primas, los materiales de empaque primarios y el producto intermedio o a granel.
- b) No debe permitirse el manejo de materias primas, materiales de empaque, materiales en proceso o fármacos a ninguna persona que, en cualquier momento, aparente tener una enfermedad o lesiones abiertas que puedan afectar la calidad de los productos, hasta que la condición ya no se considere un riesgo.
- c) No debe permitirse fumar, comer, tomar alimentos, bebidas, material para fumar, medicamentos de uso personal, usar cosméticos y joyería en las áreas de fabricación, laboratorio y almacenamiento o en cualquier otra área donde todo lo anterior pudiera tener una influencia adversa en la calidad del producto.

4.5. INDUMENTARIA.

El uso de uniformes para las operaciones de manufactura o control no es requerido, a menos que la ropa tenga una determinada limpieza y características apropiadas para la operación a realizar. Si los uniformes no son provistos por la compañía, debe existir políticas y escritos detallados del tipo y la limpieza de la ropa; si la ropa es provista por la compañía, es necesario seguir las siguientes recomendaciones:

- 1) Suficiente cantidad de ropa o uniformes limpios.
- 2) Regulaciones que establezcan el intervalo máximo entre cambios de ropa para las diferentes actividades o funciones.

Para asegurar la protección del producto contra contaminación, el personal debe portar ropa limpia y confortable, diseñada expresamente para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de trabajo, así como riesgos de salud ocupacional de acuerdo al área o producto que se trate, contará también con el equipo de protección necesario de acuerdo a las labores que desempeñe.

¹⁴⁶ La compañía deberá suministrar reconocimientos de actuación cuando se alcancen niveles satisfactorios de calidad.

Todos los requerimientos de indumentaria para cada área estarán definidos por escrito, y estarán relacionados con la actividad que se realiza, por lo tanto podemos encontrar los siguientes tipos de indumentaria.

BÁSICA.

La indumentaria básica es aquella que es suficiente para poder transitar en los pasillos de las áreas productivas, y de control de calidad, consta de bata, cofia y zapatos con suela antiderrapante.

PRODUCCIÓN.

La indumentaria mínima para el área de producción es bata, cofia, cubrebocas, guantes y zapatos con suela antiderrapante.

Existen diversas operaciones que requieren de otros aditamentos como protectores auditivos para aquellas áreas donde exista una cantidad de ruido (sellado de tubos), lentes de seguridad, mascarillas de respiración en caso de que el polvo que se produzca cause algún peligro a la salud, y en ocasiones es necesario utilizar en lugar de bata overoles para la protección completa de la piel, por ejemplo en áreas donde se trabajen activos que puedan producir cáncer y sean absorbibles por piel (fenazopiridinas).

Aquí también entra la indumentaria utilizada en el almacén, el cual además de la mínima contará con un casco y faja.

LABORATORIO.

Aquí también existen diversas variaciones de la indumentaria dependiendo de la actividad que se este realizando, por ejemplo.

ANÁLISIS FÍSICOS. Es necesario contar con bata, cofia, cubrebocas y zapatos con suela antiderrapante.

ANÁLISIS QUÍMICOS. Es necesario contar con bata, cofia, cubrebocas, zapatos con suela antiderrapante, lentes de seguridad y mascarillas de respiración.

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS. Es necesario contar con bata, cofia, cubrebocas, zapatos con suela antiderrapante y son indispensables los guantes.

ESTÉRIL.

La particularidad de la indumentaria del área estéril, es la esterilidad por lo que esta indumentaria es en ocasiones desechable, sin embargo, al igual que la de producción "normal" esta superditada a la actividad, por lo que es básicamente la misma: bata u overol, cofia, cubrebocas o mascarillas de respiración, guantes, lentes de seguridad o goggles, protectores auditivos, zapatos con suela antiderrapante y zapatones.

OTRA.

Dentro de esta categoría están los obreros de limpieza, los mecánicos y todo aquel personal cuya actividad puede ser realizada fuera o dentro de las áreas productivas y que por tal razón su indumentaria estará determinada por las características del área donde se desarrollen.

CAPITULO 5. EQUIPO.

Debido a la gran evolución del equipo e instrumentos utilizados en la industria farmacéutica, es necesario tener en cuenta los siguientes criterios para su adquisición:

1. Que el criterio de operación sea el adecuado para el proceso (tamaño, velocidad, efectividad, etc.). La frecuencia y facilidad del mantenimiento. Incluyendo el costo de sus aditamentos, el tiempo para el recambio de sus accesorios, y el servicio que se le tenga que dar.
2. El diseño y tipo de materiales con los que esta construido.
3. Las necesidades de instalación para su funcionamiento.
4. La habilidad o efectividad que tiene para controlar el proceso.
5. Costo, el cual esta íntimamente relacionado con los puntos 2 y 3.
6. La utilidad de los manuales de mantenimiento y operación suministrados por el proveedor, ya que estos son una pieza importante en los programas de calificación y mantenimiento; y se ve aumentada su importancia si tomamos en cuenta que el equipo nuevo no podrá ser utilizado en la producción comercial, hasta que haya sido calificado, y el proceso donde vaya a ser utilizado validado.

5.1 DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN.

Con respecto a estos dos puntos podemos señalar lo siguiente:

- a) Debe poseer el diseño, y capacidad propios para el proceso al cual será destinado.
- b) Debe estar construido de manera que las superficies que entren en contacto con los ingredientes, materiales en proceso o producto terminado, no reaccionen, se adicioneen o absorban, pudiendo alterar la seguridad, identidad, potencia, pureza o calidad del medicamento.
- c) Cualquier material requerido para su operación, como lubricantes u otros, no deben tener contacto con los componentes, contenedores, tapas, materiales en proceso, etc., ya que puede verse alteradas las especificaciones de calidad establecidas.

Por esta razón es necesario que los motores, y otros aditamentos que requieran ser lubricados, estén localizados fuera del área de trabajo. Esto puede ser logrado utilizando el concepto de área gris o cuarto técnico¹⁴⁷, en la cual se colocan en un área las partes mecánicas del equipo (y todas aquellas que no deben tener contacto con el producto), y en la otra las que entran en contacto con el producto, como se muestra en las siguientes imágenes:

¹⁴⁷ Lhoest W. J.. "Desing and Selection of Pharmaceutical Production Equipment in the Scope of Modern Automated Plants - Parts I" *Pharmaceutical Engineering*. 1993. No. 2. Vol. 11. págs. 46-56.

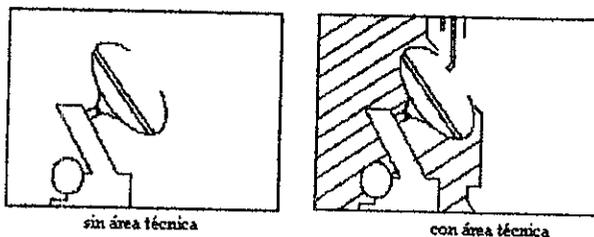


Figura 7. Instalación de un bomo utilizando el concepto de área técnica.

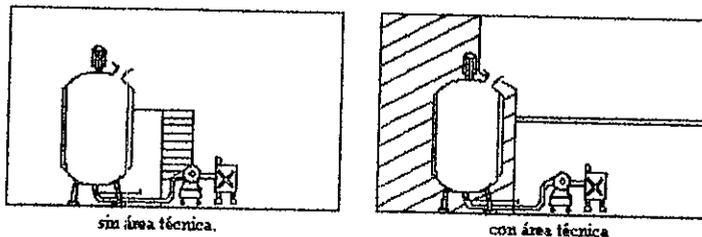


Figura 8. Instalación de un tanque para mezclado utilizando el concepto de área técnica.

Si esto no puede ser logrado, como en el caso de las tableteadoras, encapsuladoras, su lubricación necesita ser controlada y monitoreada, los accesorios como tolvas contarán con cubiertas, y las partes móviles y engranes estarán protegidos para evitar la contaminación del producto y dar seguridad al operario.

d) Su diseño debe facilitar su adecuado desmontaje, limpieza, montaje y mantenimiento.

5.2 LOCALIZACIÓN.

Todo el equipo utilizado debe estar localizado o instalado de manera que:

- 1) No obstaculice los movimientos del personal, y facilite su operación.
- 2) Se tenga un orden durante los procesos y se controle el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.
- 3) Facilite las tareas de mantenimiento, limpieza, sanitización y/o calibración, así como su desensamble y reensamble.
- 4) Este físicamente separado y cuando sea necesario aislado de cualquier otro equipo, para evitar el congestionamiento de las áreas de producción, así como la posibilidad de contaminación cruzada.
- 5) Cuento con todos los servicios necesarios para su funcionamiento.

5.3 MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA.

El equipo y los utensilios tienen que ser limpiados, mantenidos y (si es necesario) sanitizados, a intervalos apropiados, para prevenir mal funcionamiento o contaminación, la cual pueda alterar la calidad de los medicamentos; es por esto necesario contar con procedimientos estándar de operación, los cuales incluyan (aunque no está limitado a esto) lo siguiente:

- ★ Asignación del responsable de la limpieza, mantenimiento y/o sanitización.
- ★ Cédulas de mantenimiento y limpieza, incluyendo donde sea apropiado cédulas de sanitización.
- ★ La descripción en suficiente detalle, de los métodos, equipos y materiales usados en la limpieza y operaciones de mantenimiento, así como el método de desensamble y reensamble del equipo (si es necesario), para asegurar la apropiada limpieza y mantenimiento.
- ★ Instrucciones para la eliminación de la documentación previa.
- ★ Instrucciones para la protección adecuada del equipo limpio para su posterior uso.
- ★ Instrucciones para la inspección del equipo limpio para que este sea utilizado inmediatamente.
- ★ El tiempo máximo recomendado entre el uso y la limpieza y entre la limpieza y el reuso.

Es también necesario contar con registro de mantenimiento y limpieza, en donde se especifiquen al menos las condiciones antes y después de efectuadas la tarea, tipo de limpieza (profundo o superficial) o mantenimiento (reactivo, preventivo o de rutina), persona que lo realizó y fecha.

Estos procedimientos pueden ser aprobados por el departamento de ingeniería (procedimiento de mantenimiento) y por el de control de calidad (procedimiento de limpieza), además de estas, debe tener dos firmas más.

La importancia de contar con estos procedimientos es:

- √ Prevenir la contaminación con materiales previamente utilizados en el equipo.
- √ Es la experiencia de que una inadecuada limpieza o mantenimiento puede causar entre otros, mal funcionamiento, el cual puede tener efectos adversos sobre el producto, y puede reducir el tiempo de vida del equipo.

Los métodos utilizados para la limpieza y mantenimiento deben estar soportados por una validación. La importancia de esto fue enfatizada por la publicación de la FDA "*Guide to Inspections of Validation of Cleaning Procedures*" en junio 1993. En esta guía se trata:

- 1) La utilidad del protocolo de validación aprobado.
- 2) El reporte de validación aprobado
- 3) La reproducibilidad definida de los procedimientos.

Aquí menciona que es posible tener diferentes procedimientos entre "batches" (lotes) iguales de producto o entre lotes diferentes. E indica la importancia de tener procedimientos suficientemente detallados, sobre todo cuando la operación de limpieza es manual, esto con el fin de asegurar que el procedimiento sea seguido esencialmente por el mismo camino, por

diferentes personas, y evitar el repetir la limpieza hasta que se obtengan valores aceptables, ya que esto sería considerado indicativo de un proceso no validado.

- 4) La capacitación del operador.
- 5) El método de muestreo.
- 6) La especificidad y sensibilidad del método analítico.
- 7) Los límites aceptables de residuos.

Algunos auditores de la *Food and Drug Administration* indican que "no detectable" debe ser considerado como el único límite aceptable, pero esto es ilógico e innecesario, ya que existen instrumentos capaces de detectar partes por millón (ppm) o partes por billón (ppb), y para lograr el límite anterior sería necesario mucho dinero y tiempo. Por esta razón, lo más práctico señala Willig (1997)¹⁴⁸, es utilizar un nivel calculado para cada material, el cual este por debajo del rango terapéutico efectivo, por ejemplo 1/100 y 1/1000 de la dosis mínima terapéutica de A presente en la máxima dosis terapéutica de B, y para compuestos potentes y sensibilizantes niveles de 10 partes por millón (ppm) es aceptable.

5.4 OPERACIÓN.

El equipo antes de ser utilizado en la manufactura "normal", debe ser evaluado y probado, incluyendo estudios de calibración, mantenimiento y requisitos de ajuste e identificación de las partes críticas del equipo que podrían afectar al proceso y el producto. Una vez realizado esto, y que el equipo se encuentre debidamente instalado, es necesario que tenga anexo o bien fácilmente disponible su procedimiento estándar de operación, en donde se especifique de manera clara (entre otras cosas) las instrucciones y precauciones para su manejo; si es necesario tener algún conocimiento o habilidad especial para y durante su manejo, deberá ser operado únicamente por personal capacitado para ello.

Así también es necesario asegurar que cualquier modificación en los parámetros de funcionamiento sean realizados por personal autorizado, y para tal efecto, es necesario contar con un sistema de protección¹⁴⁹ (cuando así lo permita el equipo) que garantice esto.

Existe una gran diversidad de equipo utilizados dentro de la industria farmacéutica, y el tratar de mencionarlos y explicar de manera breve su funcionamiento y/o su uso, sería un aspecto que quedaría fuera de los alcances de este trabajo, sin embargo es importante mencionar algunas de sus características. Para este efecto se menciona a continuación algunas características de los equipos utilizados en la manufactura de sólidos¹⁵⁰.

¹⁴⁸ Willig S. H y Stoker J. R., "Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. A plan for Total Quality Control". Marcel Dekker, Four Edition, Revised and Expanded. 1997, págs 43-52.

¹⁴⁹ Para los equipos que tienen integrado una computadora se recomienda el uso de *password* (clave de entrada), o bien puede colocarse alguna puerta (cerradura) en el panel de control.

¹⁵⁰ Se tomo al equipo de sólidos, ya que existe una mayor diversidad (tanto en las operaciones que se realizan como en los modelos).

5.4.1 EQUIPO PARA LA PRODUCCIÓN DE SÓLIDOS¹⁵¹.

El equipo utilizado para la producción de sólidos no estériles puede ser dividido de acuerdo al tipo de operación al que se le destine, por tal razón podemos encontrar equipo de mezclado (granulado), secado, molienda, tableteado, grageado y encapsulado.

5.4.1.1 MEZCLADO.

El mezclado es una operación que tiende a producir una distribución al azar de partículas disímiles dentro de un sistema monofásico, donde el grado de desorden sea máximo.

Para que exista el mezclado es necesario:

- Que haya movimiento interparticular, para lo cual es necesario que el volumen del lecho sea aumentado. Por tal razón el equipo no debe de llenarse a su máxima capacidad.
- Que se produzca un movimiento a lo largo de las fallas del lecho. La tendencia del lecho a moverse por fallas se incrementa dado la energía cinética al mismo, sea desde afuera (mezcladores solera móvil) o desde adentro (paletas o cintas).
- Que exista movimiento interpartículas, para lo cual es necesario que la expansión del lecho no sea ilimitada.

Existen dos tipos principales de equipos para mezclado: los mezcladores continuos y discontinuos (también denominados por lote).

MEZCLADORES POR LOTE.

I. Mezcladores de cuerpo móvil.

Estos mezcladores tienen una o varias formas geométricas (*mezclador en V, en cubo, doble cono y de tambor*), montados de tal forma que permitan ser rotados al rededor de un eje; el movimiento de caída es activado por medio de baffles o tan sólo por la forma del contenedor; estos equipos actúan por el mecanismo de difusión, volteando el material y girando a velocidades y ángulos de inclinación diferentes; por esto es importante que la velocidad de agitación¹⁵² sea la adecuada, ya que esta determina (en cierta medida) la eficiencia del mezclado.

II. Mezcladores de cuerpo móvil con agitador.

Estos mezcladores son una variante del anterior, ya que posee una barra de agitación (*mezclador en V y doble cono*), lo cual hace más versátil al equipo, ya que puede mezclar tanto ingredientes secos como húmedos.

III. Mezcladores de cuerpo estacionario.

¹⁵¹ Lachman L., Lieberman H. A. y Kang J. L.. " The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3 edición. USA. 1986. págs. 829-832.

¹⁵² La velocidad de agitación es importante ya que a movimientos rotatorios lentos no se produce la caída del material a la intensidad deseada (no se observar el movimiento en cascada), y a movimientos rotatorios rápidos (arriba de la velocidad óptima), el material se queda adherido a la pared por la fuerza centrífuga.

Son mezcladores que emplean un recipiente estacionario, para contener el material e inducir el mezclado (convectivo), por medio de hélices, propelas, hojas y demás accesorios similares (*mezclador de listones, de tornillo orbital, sigma y planetario*). Estos equipos son útiles especialmente en materiales que han sido mojados¹⁵³ y que están por lo tanto, en estado pegajoso.

IV. Mezcladores de alta velocidad.

Son mezcladores estacionarios (*mezclador de barril y de taza*), que poseen dos series de paletas o hélices, una sirve para dar el mayor movimiento y la otra para impartir la homogeneidad del mezclado. La ventaja de este tipo de equipos radica en el tiempo corto de mezclado (6-10 min), pero solo son útiles para tamaños de lote pequeños (1000 Kg).

V. Mezclador de aire.

Son mezcladores fijos que usan aire como agitador (*mezclador granulador y mezclador de lecho fluido*). La ventaja de este equipo es que puede ser utilizado para más de una operación como: mezclado, granulado, secado¹⁵⁴ y recubrimiento.

Independientemente del tipo de equipo que se trate, es necesario establecer la velocidad y tiempo de agitación, y es necesario que el equipo se encuentre en un área donde se cuente con sistemas de extracción de polvo eficientes.

MEZCLADORES CONTINUOS.

Este tipo de equipo son utilizados en tamaños de lotes grandes (*mezclador en barril y en zigzag*), que requieren de 8-24 horas/día de mezclado. Pero en la actualidad son realmente poco utilizados, ya que requieren características y un manejo especial de materiales; por lo cual se debe tener: un control efectivo de las materias primas (velocidad de flujo, densidad, entre otros); equipo auxiliar como tolvas de almacenaje, unidades automáticas de pesado y sistemas de muestreo para asegurar la composición de mezclado.

5.4.1.2. SECADO.

El secado¹⁵⁵ es la operación unitaria que sirve para evaporar algún solvente de materiales sólidos o semisólidos, por medio de calor.

El equipo que se utiliza tiene una gran diversidad de formas, tamaños y pueden agruparse de acuerdo a su modo de acción en:

Equipos de secado fijos (*secador de lecho fijo y secador de marmita*), en estos equipos el material es colocado y distribuido en charolas, tamices o enrejados, y para conseguir el secado del producto se hace circular aire caliente dentro de la cámara, o bien se calienta la cámara por medio de resistencias. En este tipo de equipo es necesario extender el material con un espesor uniforme sobre la(s)

¹⁵³ Es importante señalar que cuando a la operación de mezclado se le agregan materiales que aumentan en gran medida la humedad, o bien se le coloca algún solvente (generalmente agua) se le denomina granulado.

¹⁵⁴ En la industria farmacéutica no se utiliza este tipo de equipos para la operación de mezclado.

¹⁵⁵ Esta operación es una de las más costosas por el gasto de energía y tiempo.

charola(s) con la finalidad de ocupar la mayor área posible y así conseguir un secado homogéneo, y si se trata de granulados que contienen color, es necesario removerlo cada dos horas, para evitar la migración del color.

Equipos de secado móviles (*secador de lecho móvil y de lecho fluidizado*), en estos equipos se hace pasar aire caliente a través de la cámara con lo que el material es empujado a la parte superior del equipo (se crea la impresión de que los ingredientes están hirviendo) La ventaja de este tipo de equipos es que la área superficial de contacto es mayor (con lo cual disminuye el tiempo de operación), se tienen un secado más homogéneo y se evita que el producto pueda quedar adherido a las charolas.

Para estos equipos es necesario contar con un control adecuado de las mangas, debiéndose de ocupar juegos de mangas exclusivos por producto. Los filtros de estos no deben ser utilizados para diferentes productos, sin que hayan sido lavados entre cada uso. Para productos altamente potentes en dosis bajas o aquellos que sean considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, deben tener filtros exclusivos.

5.4.1.3. MOLIENDA.

Es la operación unitaria, la cual tienen como objetivo uniformizar el tamaño de partícula de los ingredientes con el fin de:

1. Disminuir el segregamiento de polvos finos.
2. Aumentar el área superficial

Esto es importante en los aspectos biológicos como: transferencia compartamental o reactividad local, y permite tener una menor homogeneidad durante la operación de secado.

3. Aumentar la velocidad de flujo del material.

Es importante tener cuidado cuando se realiza esta operación, ya que es factible que ocurra un cambio en la forma polimorfa del activo, dando lugar a una inestabilidad o inactividad total, o bien una degradación del activo, provocada por la producción de calor durante la operación, entre otros.

Entre los equipos utilizados para esta operación podemos mencionar: *molino por flujo de energía, de bolas o rodillos, de martillos, cortante y granulador oscilante*, los cuales utilizan el corte, comprensión, choche o impacto como los medios básicos para efectuar la reducción del tamaño de partícula.

5.4.1.4. TABLETEADO.

Es importante señalar que pueden existir dos operaciones de tableteo, las cuales tienen diferentes objetivos:

La primera se le denomina precompresión, y su objetivo es aumentar el tamaño de partícula del mezclado, por tal razón los comprimidos obtenidos tienen una dureza menor a la "estándar", ya que posteriormente van a ser triturados.

La segunda es el obtener un comprimido con las características necesarias para su acondicionamiento, esto es dureza de 5-9 Kg fuerza, desintegración menor a 30 minutos, diferencia de peso menor al 2%, diferencia del contenido de principio activo menor a 2%, etc.

Pueden existir diferentes formatos y dimensiones de comprimidos como: redondos, discoideos, ovalados, cilíndricos, triangulares ovoideos, dependiendo del sistema punzón matriz que se este utilizando; la forma común es la circular biconvexa, pudiendo tener otros elementos como; ranurado diametral o en cruz, muescas o crestas sobre la sección biconvexa, grabados en profundidad o relieve.

Actualmente existen varios tipos de tableteadoras, las modelos más avanzados permiten tener un control más eficiente en el peso y dureza de la tableta, ya que los accesorios de la tableteadora pueden realizar la medición de estos parámetros, y permiten que tableteadora elimine aquellos que se encuentran fuera de las especificaciones preestablecidas, así también existen aquellas que tienen la posibilidad de parar automáticamente si encuentran un número establecido de tabletas fuera de los límites.

Para el buen funcionamiento del equipo es importante que se tenga un informe del uso de troqueles y matrices, con el fin de detectar el momento en el que ya no cumplen con las especificaciones por exceso de uso y deben ser cambiados; la instalación debe contar con extractores de polvo. Puede considerarse la utilización de detectores de metales colocados en la salida del equipo.

5.4.1.5. RECUBRIMIENTO.

Se conoce como grageado a uno de los diversos métodos con los que se cuenta para recubrir formas farmacéuticas sólidas, este recubrimiento es a base de azúcar. El recubrimiento es una operación muy importante, ya que gracias a ella, podemos: controlar la liberación del activo, prevenir incompatibilidades, proteger él o los activo(s) y mejorar los caracteres organolépticos del producto.

Entre las diferentes modos de recubrimiento podemos encontrar:

Recubrimiento con azúcar (grageado).

Este es la forma más antigua utilizada, la cual consta de cinco pasos: sellado, engrosado, aislado, coloreado (opcional) y brillado. Las desventajas de este tipo de recubrimiento es: la calidad de la gragea depende en gran medida de la habilidad del operador¹⁵⁶, es un proceso largo y bastante caro.

Recubrimiento de película (acuoso y no acuoso):

Este tipo de recubrimiento es la adición de una película continua (generalmente de ésteres de celulosa) sobre la superficie del núcleo; es importante señalar que al producto farmacéutico final se le denomina tableta recubierta.

Las ventajas de este tipo de recubrimiento son:

- 1) Reducción de tiempo del proceso
- 2) Reducción del tamaño de áreas de producción
- 3) Reducción de costos por mano de obra
- 4) Reducción de material
- 5) Incremento mínimo de peso (y por ende volumen)

¹⁵⁶ Existen equipos (bombos) que no cuentan con costillas de acero en su interior, lo cual aumenta la intervención del operador, ya que debe evitar que se adhieran los núcleos, deslizando la mano bajo ellos en contra del giro del bombo.

6) Facilidad para la automatización.

La desventajas son inherentes al método como rompimiento, descarapelado, puenteo, asperezas y moteado.

Recubrimiento de acción controlada:

Con este tipo de recubrimiento se pueden obtener dos tipos de tabletas recubiertas:

- a) Tabletillas con recubrimiento entérico, cuyo fin es que pasen por el estómago de manera intacta, se disuelvan y liberen al entrar en contacto con los fluidos intestinales.
- b) Tabletillas con recubrimiento de acción sostenida, el cual es más comúnmente utilizado para partículas que para comprimidos en sí, con este tipo de recubrimiento se puede obtener el patrón de disolución adecuado para el medicamento en desarrollo.

Recubrimiento por comprensión:

Es la obtención de un comprimido el cual contenga en su interior otro comprimido, y se considera como recubrimiento ya que tiene las siguientes cualidades:

- I. Tienen un tratamiento particular con goma laca, hidroxipropil celulosa, entre otros.
- II. Puede recibir varias capas envolventes:
- III. El comprimido final puede ser recubierto con película.

Las **características del material a recubrir** son:

1. Biconvexo, con doble radio para facilitar el rodamiento dentro del bombo.
2. Ligeramente más duro que un comprimido común, sin que esto afecte su tiempo de desintegración.
3. Sin partículas adheridas.
4. Con dilatación plástica determinada.
5. Completamente seco.

El **equipo** utilizado en el grajeado es un bombo de acero inoxidable o cobre (el cual existe en una gran variedad de formas¹⁵⁷) el cual puede tener costillas de neopreno o teflon, a fin de evitar la formación de zonas estáticas.

Para el brillo, existen equipos especiales, que en su interior están cubiertos con tela para facilitar esta etapa.

Para el recubrimiento con película, se puede utilizar el equipo de mezclado de lecho fluido.

¹⁵⁷ Existe el modelo **accscota**, el cual trabaja succionando el aire a través de las paredes; con esto se evitan las zonas de turbulencia, se evita el flujo de aire y se tiene un secado más rápido.

CAPITULO 6. ASPECTOS COMPUTACIONALES

La evolución de la humanidad ha pasado por tres grandes etapas: la sociedad oral, sociedad escrita y sociedad de la información; esta última caracterizada por:

- La utilización de las computadoras en muchas áreas de los negocios, industrias, ciencia y educación (Tremblay y Hunt 1985)
- La enorme velocidad con que se producen y difunden la información y el conocimiento (Riquelme A. 1995)

Es la cantidad de información generada actualmente, la que hace necesario modificar la forma de transmitirla, por lo que los profesores se han apoyado en instrumentos y materiales didácticos tales como: diapositivas, videos, transparencias, etc. Sin embargo esta "evolución" no ha sido suficiente, por que el caudal tan enorme de conocimientos y principalmente la velocidad con que estos se generan no permite que un solo individuo sea la única fuente de estos, por lo cual es necesario un nuevo esquema de enseñanza aprendizaje, en el cual los profesores dejen de ser la fuente principal de transmisión del conocimiento, y se enfoquen en la motivación y el aprendizaje de los alumnos.

Es por ello que desde hace algunos años, el acelerado desarrollo de las tecnologías de la información y de la comunicación han hecho posible y accesible nuevas formas de enseñanza y aprendizaje, Una de las nuevas formas para enseñar y aprender es el denominado Aprendizaje Multimedia Interactivo¹⁵⁷. Este tipo de sistemas permiten un aprendizaje enriquecido, ya que los sistemas multimedia son una herramienta que integra en una computadora medios como vídeo, audio, animación, gráficos, imágenes y texto¹⁵⁸, con la finalidad de transmitir la información de manera diferente, amigable y accesible al usuario.

Con esta manera diferente de transmitir la información, se ve favorecido el aprendizaje¹⁵⁹, ya que se tiene la posibilidad de ver, escuchar y ejercitar. Otra característica de este tipo de sistemas, es que puede ser manipulado por los estudiantes, esto es, una interacción¹⁶⁰ más dinámica y flexible, esta

¹⁵⁷ Los Sistemas de Aprendizaje Multimedia Interactivo no vienen a suplir al profesor; la función de este tipo de sistemas es enriquecer el tema y complementar la acción del profesor, realizando las tareas arduas y repetitivas, para poder permitir a los profesores el desempeñar los verdaderos papeles que se espera de ellos, es decir, el de guía, tutor, consejero, acompañante, motivador, lo que justamente ningún sistema tecnológico (por sofisticado que sea) puede hacer.

¹⁵⁸ No obstante en este tipo de sistemas no es necesario que se encuentren todas las herramientas antes mencionadas, ya que si presentamos en forma simultánea imágenes, efectos de sonido, música e inclusive texto en movimiento, el efecto aparentemente es excitante, sin embargo esta forma de presentar la información es mejor para la diversión que para impartir conocimiento.

¹⁵⁹ Nicholas V. L. y Marc W. en "The Multimedia Adventura". Editorial The Kipi Bookshelf. 1993. pág. 135; indica que en diversos estudios realizados por IBM acerca de la cantidad de información que se puede retener a través de los sentidos muestran los siguientes resultados:

Se retiene a corto plazo alrededor del 10% de lo que se ve, 20% de lo que se escucha, 40% de lo que se ve y se escucha y un 75% de lo que se ve, se escucha y se lleva a la práctica.

Es por esto que suponemos que con un sistema de este tipo se vera favorecido el aprendizaje.

¹⁶⁰ Biliis J. y col. (1992), Forcheri P. y col. (1991) y Bork A. (1985); señalan que la interactividad entre el estudiante y la fuente de información facilitan y hacen más eficiente el proceso de enseñanza aprendizaje.

interacción además permite que el usuario pueda elegir la velocidad y secuencia de la información, por lo que el estudiante aprende a su propio ritmo¹⁶¹.

Existen muchas formas de definir lo que es multimedia: Heidi W. (1994), la define como la acción de transferir información entre la computadora o red y el ser humano a través de voz, datos y vídeo. Rivera P., Cervantes A. y Landois L. (1994), definen a multimedia como la integración de sistemas computacionales que incluyen audio y vídeo, e indican que un sistema es considerado multimedia si tiene la capacidad de integrar medios con diferentes formatos.

Con todo esto, se puede definir a multimedia como una amalgama de medios, entre los que se incluyen: textos, dibujos, gráficos, vídeo, animación y registro digital de sonido, controlados por una computadora personal.

Multimedia surgió a finales de los 80's, y según Tay Vaughan (1994), multimedia estimula los ojos, oídos, yemas de los dedos, y la más importante, la cabeza; así también multimedia mejora las interfaces tradicionales basadas sólo en texto y proporciona beneficios importantes que atraen y mantienen la atención y el interés, mejorando la retención de la información presentada, y cuando esta bien diseñada, puede ser enormemente divertida.

Para almacenar y ejecutar con eficiencia un sistema multimedia se requiere de mucha memoria, gran cantidad de almacenamiento y alta velocidad de procesamiento.

6.0.1 HARDWARE REQUERIDO PARA DESARROLLAR BUPRAMA.

Si se piensa en una computadora adecuada para desarrollar aplicaciones multimedia, esta debe tener las siguientes características:

- ☐ Una Computadora con procesador 386SX, 486 o una pentium con velocidad desde 33 hasta los 66 Megahertz.
- ☐ Memoria RAM mayor a los 4 MB.
- ☐ Almacenamiento en disco duro por arriba de 200 MB.
- ☐ CD-ROM u otro dispositivo de almacenamiento óptico.
- ☐ Tarjeta de sonido.
- ☐ Tarjeta aceleradora de gráficos.
- ☐ Tarjeta de vídeo (dependiendo de las necesidades de desarrollo).
- ☐ Tarjeta digitalizadora de imágenes para conexión con el escáner.

6.0.2 SOFTWARE REQUERIDO PARA DESARROLLAR BUPRAMA.

En adición al rápido avance del *hardware* se tienen nuevas herramientas de *software* que facilitan la integración de tareas para desarrolladores de sistemas multimedia. Este *software* incluye técnicas de compresión, lenguajes y ambientes de Programación Orientada a Objetos (POO), Bases de Datos

¹⁶¹ Skinner, Richelle y Bloom, citados por Marton P. en "La Concepción Pedagógica de los Sistemas de Aprendizaje Multimedia Interactivo". (1996), indican que el aprendizaje mejora cuando la enseñanza se adapta a las diferencias individuales de los estudiantes, respetando ante todo su ritmo individual de percepción, comprensión y asimilación.

Orientadas a Objetos (BDOO) y Sistemas Integradores de medios (*Authoring*), que facilitan el desarrollo de Sistemas Multimedia, aún para quienes poseen pocos conocimientos de programación.

A nivel de *software*, lo más importante son los *Authoring*, que son herramientas que permiten crear aplicaciones Multimedia sin utilizar la programación convencional. Estos sistemas incluyen elementos de Programación Orientada a Objetos y manejo de pantallas o *frames* donde se pueden incorporar varios objetos como texto, gráficos, animación, audio y secuencias de vídeo, de manera rápida y fácil.

6.0.3. AUTHORIZING REQUERIDO PARA DESARROLLAR BUPRAMA.

Un sistema integrador de medios, conocido como *Authoring*, es una herramienta integradora de medios para desarrollar aplicaciones multimedia, que brinda el marco esencial para organizar y editar los elementos multimedia (gráficos, textos, sonidos, animaciones y secuencias de vídeo); y se utiliza para diseñar la interactividad, las interfaces de usuario, a fin de presentar los diferentes elementos en una aplicación cohesionada.

Estas herramientas de desarrollo se dividen basándose en la presentación que utilizan para dar una secuencia y organizar los elementos y eventos en:

- ◆ Herramientas basadas en tarjetas o páginas¹⁶² (Hypercard, Supercard, Asymetrix ToolBook y Visual Basic).
- ◆ Herramientas basadas en iconos controlados por eventos¹⁶³ (Autorware Profesional, Icon Author, HSC Interactive).
- ◆ Herramientas basadas en tiempo y de presentación¹⁶⁴ (Action y Animation Works Interactive).

6.1 CARACTERÍSTICAS DEL AUTHORIZING UTILIZADO PARA DESARROLLAR A BUPRAMA

Asimetrix Multimedia ToolBook es un *authoring* que tiene la facilidad de integrar medios tales como sonido, imágenes, vídeo, texto y animaciones de una manera muy sencilla. Ofrece una interface gráfica Windows y un ambiente de programación orientado a objetos, a fin de presentar la información como dibujos, imágenes digitalizadas a color, texto, sonidos y animaciones.

Para definir el comportamiento de los objetos, *ToolBook* utiliza un lenguaje de programación llamado *Open Script*. Este es un lenguaje muy poderoso y fácil de usar, porque su sintaxis es muy sencilla (parecida al inglés), tiene un amplio rango de comandos y una naturaleza orientada a objetos.

¹⁶² En estos sistemas, los elementos se organizan como páginas de un libro o como una pila de tarjetas. Se puede disponer de miles de páginas o tarjetas en un libro, o pila, las cuales están ligadas en secuencias organizadas, para así poder saltar (si lo ordena) a cualquier página que desee dentro de un patrón organizado estructurado. Estos sistemas permiten reproducir elementos de sonido, ejecutar animaciones y reproducir vídeo digital.

¹⁶³ En estos sistemas, los elementos de multimedia y las señales de interacción (eventos) se organizan como objetos de un marco estructural, o proceso.

¹⁶⁴ En estos sistemas de desarrollo, los elementos y eventos se organizan a lo largo de una línea de tiempo con resoluciones tan altas como un treintavo de segundo:

Con la programación *Open Script* se puede:

1. Definir la apariencia de los objetos.
2. Definir el comportamiento de los objetos.
3. Ejecutar las tareas interactivas y de programación.
4. Tener enlaces de tipo dinámico (DDLs¹⁶⁵).
5. Tener acceso desde dentro de *OpenScript* (con ayuda de *Multimedia Resource Kit MMRK*) al MCI de *Windows* para controlar dispositivos externos como CD-ROM (tanto para datos digitales como para audio libro rojo), reproductores de disco láser, programas de animación, tarjetas de audio de forma de onda, tarjetas de vídeo superpuesto y secuenciadores MIDI (*Musical Instrument Digital Interface*).
6. Utilizar el teclado, *mouse* o pantallas de contacto (*Touch-Screen*) para interactuar con los diferentes medios y controlar el aspecto y secuencia del sistema.

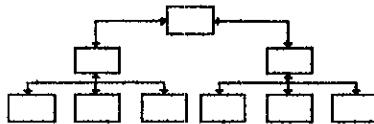
Este tipo de herramienta permite tener aplicaciones con diferente tipo de navegación, lo cual da como resultado tener aplicaciones *interactivas* y *pasivas*.

Las **aplicaciones pasivas**, están caracterizadas por un tipo de navegación lineal, en donde el usuario navega secuencialmente, de un cuadro o fragmento de información a otro. Como puede observarse, el usuario no tiene control sobre la secuencia de la presentación y por ende puede ser comparados con una video-grabación o un documental televisivo.



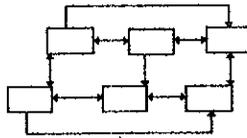
Las **aplicaciones interactivas**, en las cuales el usuario, puede elegir la secuencia de la información dentro de un marco estructurado predefinido, el cual puede estar basado en los siguientes tipos de navegación:

- a) **Jerárquica**. Navegación a través de ramas de la estructura de árbol que se forma dada la lógica natural del contenido.

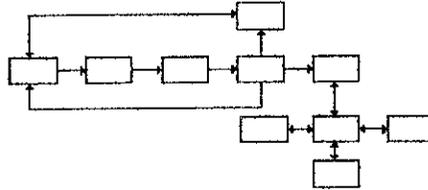


¹⁶⁵ Los DDL *Dinamic Link Library* (Bibliotecas de Enlace Dinámico), son códigos de programación que se carga y descarga de memoria RAM de acuerdo a la aplicación que se este utilizando.

b) **No lineal.** Navegación a través del contenido sin limitarse a vías determinadas.



c) **Compuesta.** Navegación en forma libre y en algunos casos limitada por una organización con más lógica.



Así mismo, es conveniente mencionar que ToolBook tiene 2 niveles de trabajo:

- ◆ **El lector** o *reader* en donde se ejecuta la aplicación desarrollada.
- ◆ **El autor** o *author* el cual sirve para desarrollar las aplicaciones multimedia, generar cambios o modificaciones a estos tales como generar nuevos libros, crear y modificar objetos en las páginas y escribir guiones.

ToolBook maneja la metáfora computarizada de un libro como una base para desarrollar la aplicación. Una aplicación realizada en ToolBook puede constar de uno o más archivos o libros, que son fácilmente enlazados.

Un libro está dividido en páginas, que son representadas por cada pantalla con la que cuenta cada libro. Las páginas constituyen el primer objeto con el que se construye la aplicación y sobre la cual se adicionan y construyen la aplicación, y esta formada por dos capas:

- 1) El *Foreground* que corresponde a la última capa (frente) de la pantalla, y puede contener gráficos, textos, botones, imágenes y *hotwords*¹⁶⁶.
- 2) El *Background* que corresponde al fondo de la pantalla y que puede ser compartido por más de una página; puede contener además de los objetos del *Foreground records fields*¹⁶⁷.

¹⁶⁶ Hotwords son palabras que brindan la característica de hipertexto en ToolBook, ya que con ellas tenemos acceso a más información relacionada con ella.

¹⁶⁷ Records Fields (campos de registro), estos campos almacenan texto que puede ser ordenado.

6.2. DISEÑO DE ELABORACIÓN DEL SISTEMA INFORMÁTICO COMPUTACIONAL BUPRAMA EN AMBIENTE MULTIMEDIA

Según Marton (1992), la producción de los sistemas multimedia, siguen las etapas del proceso con un enfoque pedagógico, de tal manera que se estructuran mensajes audio-escrito-visuales con miras a una situación precisa de aprendizaje. Este proceso cuenta con 5 grandes etapas:

1.- PLANIFICACIÓN.

En esta parte se precisan las necesidades, el contenido, los objetivos, las características de la población definida; el cronograma y las previsiones presupuestarias para la realización del proyecto.

2.- CONCEPCIÓN.

Es la etapa de la elaboración del diseño y organización pedagógica, que incluye la selección y articulación de los recursos y métodos, así como la puesta en escena de los diversos mensajes pedagógicos en función de las posibilidades que ofrece el medio tecnológico.

3.- DESARROLLO.

Se refiere al desarrollo progresivo del sistema a partir del diseño elaborado. Dicha etapa está puntuada con muchas evaluaciones formativas, según el desarrollo de las partes de diseño pedagógico.

4.- EVALUACIÓN.

Es la etapa de la realización y del ensayo, una vez elaborados los instrumentos de evaluación y determinadas las condiciones y modalidades de esta importante actividad. Se define cómo evaluar el logro de los objetivos establecidos en primer etapa. Esta etapa conlleva también el tratamiento y análisis de los resultados, se estipulan además correcciones y ajustes necesarios.

5.- CORRECCIÓN.

Es el momento de realizar los ajustes y correcciones estipulados en la etapa de evaluación. Por lo común esta etapa va seguida de otro ensayo para fines de verificación.

Para el desarrollo de BUPRAMA, se tomó como base las cinco etapas anteriores, realizándose algunos de los puntos contemplados, o algunas modificaciones de estos, de tal manera que nuestras cinco etapas involucraron los siguientes aspectos:

1.- PLANIFICACIÓN.

En primer instancia se establecieron los recursos tecnológicos necesarios para realizar a BUPRAMA en un ambiente multimedia como una Computadora personal con procesador 386SX, 486 o una Pentium con velocidad desde 33 hasta 66 Megahertz, memoria RAM mayor a los 8 MB, almacenamiento en disco duro por arriba de los 200 MB, un CD-ROM u otro dispositivo de almacenamiento óptico, una tarjeta de sonido, una tarjeta aceleradora de gráficos y, dependiendo de las necesidades de desarrollo, una tarjeta de vídeo y una tarjeta digitalizadora de imágenes para

conexión con el escáner, los cuales se tienen en el laboratorio de Aplicaciones Computacionales de la FES Zaragoza Campo 2.

Una vez que se estableció los recursos tecnológicos con los que se contaban, se delinearón los objetivos y el contenido de BUPRAMA.

Una vez establecido el contenido, se realizó la búsqueda bibliográfica de los temas, se organizó y finalmente se depuró hasta obtener un escrito que abarcara todos los puntos a tratar, posteriormente se sistematizó la información obtenida la cual sirvió como base de BUPRAMA.

Con ayuda del texto se realizó un diagrama de flujo (el cual se encuentra en la siguiente hoja) de la información en donde se determinó la relación entre temas, subtemas y subsubtemas, este diagrama sirvió como base para el desarrollo de los enlaces entre las diferentes pantallas y libros de BUPRAMA. De esta manera se estableció el tipo de navegación, el cual era jerárquico, ya que es necesario tener un orden lógico de la información, y aunque durante el desarrollo del sistema se tuvo que realizar enlaces para una navegación no jerárquica, no podemos pensar en una navegación compuesta, ya que no se altera de alguna manera la secuencia lógica establecida.

2.- CONCEPCIÓN.

Antes de realizar la concepción "formal" de BUPRAMA se vio la necesidad de contar con los siguientes puntos:

- a) Tener un "libro" para cada uno de los temas.
- b) Contar con letras de diferente tamaño y estilo para distinguir de manera fácil entre un tema, subtema y subsubtema.
- c) Colocar los botones que enlazan páginas y libros en un mismo sitio.
- d) Tener una primera página de un libro la cual muestre el nombre del capítulo y una segunda en donde se tengan los temas a tratar y sirva como página de menú.
- e) Tener diferentes *background* (color de fondo) para diferentes temas.
- f) Uniformizar formatos para presentar las palabras claves.

Dentro de la concepción formal de BUPRAMA se realizó un concentrado de la información obtenida en la fase anterior, dándole un tratamiento diferente, esto es: tener la información de manera más condensada, y haciendo mayor uso en imágenes, diagramas, formatos y animaciones para así tener un texto final el cual abarcará los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura de manera concreta pero eficaz (sin omitir puntos importantes al grado de hacer superficial la información).

Una vez obtenido este concentrado se realizó el diseño de las pantallas de dos maneras diferentes:

La primer forma de diseñar las pantallas fue realizándolas en papel, esto es, se colocó la información que iba a formar parte de una pantalla, los botones, y demás objetos, dándoles un lugar específico en esta, pero al acceder esto, se presentó el problema de tener pantallas demasiado saturadas (tanto de objetos como de información), una forma de solucionarlo era teniendo cuadros de texto del tipo *scroll bar*¹⁶⁸, pero solo resultó como una solución parcial ya que existan aun demasiados objetos o en ocasiones dos cuadros de texto dentro de una

¹⁶⁸ El tipo de cuadro de texto scroll bar es aquel que permite ir bajando o subiendo texto por medio de una flecha, esto hace posible tener una gran cantidad de texto oculto.

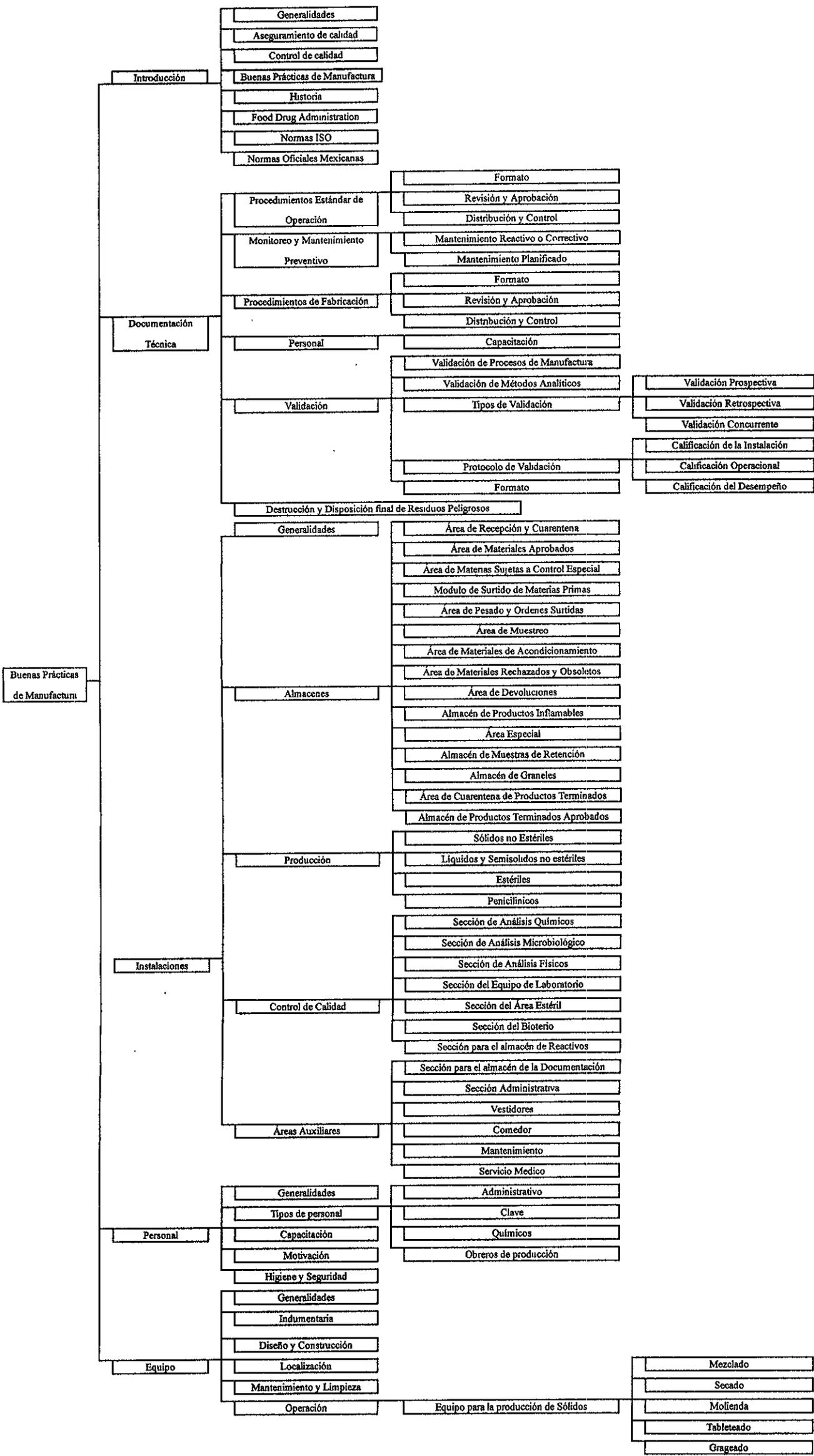


Diagrama 8. Diagrama de flujo de datos.

misma pantalla, lo cual pudiera ocasionar que al usuario le surgieran las siguientes interrogantes, ¿por donde empezar?, ¿que esta relacionado con que?, y sobre todo ¿que es lo más importante?, por esta razón tuvo que realizarse un reacomodo, de la información y de los objetos.

En la segunda forma se optó por tener solo el texto condensado, para después ir capturando la información, y finalmente darle forma a la pantalla, esto es colocar los botones del texto, imágenes y demás objetos.

Cabe señalar antes de darle forma a la pantalla, se consideraban los espacios que siempre iban a estar ocupados, como la parte inferior para los botones, y el borde superior izquierdo para el título.

Finalmente se llevo a cabo una selección del material de apoyo a la información escrita (imágenes y animaciones), ya que solo se hizo uso de estas cuando se consideraban que realmente iban a dar un soporte a la información. Por ejemplo, para en el capítulo de Documentación Técnica se tienen muy pocas imágenes (ya que aquí no eran necesarias), pero se tienen diagramas y formatos de procedimientos los cuales ejemplifican la información oral, y en el caso del capítulo de Instalaciones las imágenes fueron un aspecto fundamental.

3.- DESARROLLO.

En esta etapa se dividió en los siguientes pasos.

- 1) Captura de la información que forma parte de BUPRAMA.
- 2) Realización de los enlaces entre pantallas, textos, formatos y diagramas.
- 3) Realización de *hotwords*, en aquellas palabras que requerían de su definición, mayor información o bien de alguna imagen.
- 4) Se dio color a las pantallas, en base a un libro de combinación de colores.
- 5) Se anexaron las imágenes (previamente digitalizadas, editadas), y si era necesario, se les enlazo a textos, palabras claves o botones.
- 6) Se animaron algunos dibujos.
- 7) Se anexaron archivos de sonido a las animaciones.

4. DEPURACIÓN.

La depuración de BUPRAMA se dividió en dos partes:

Depuración farmacéutica, con esto se detectaron textos confusos, palabras clave no realizadas, o falta de imágenes que apoyaran o complementaran la información.

Depuración computacional, esto es la eficiente navegación dentro de BUPRAMA, y el correcto enlace entre objetos. Con esto se comprobó, por una parte, que los botones de navegación se comportarán de acuerdo al diagrama de flujo de datos realizado; y por otra, que los botones, *hotwords* u objetos, hicieran lo que se suponía que tenía que hacer, por ejemplo: aparecer o desaparecer una imagen, texto, diagramas, formatos o dar la definición del termino, entre otros.

5.- CORRECCIÓN.

Aquí se realizaron los ajustes y correcciones estipulados en la etapa anterior.

RESULTADOS

7. RESULTADOS.

7.1 DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA INFORMÁTICO COMPUTACIONAL BUPRAMA.

BUPRAMA esta formado por 5 libros con un total de 200 pantallas de las cuales una sirve como bienvenida al programa, una como menú principal, 32 para la introducción, 52 para documentación técnica, 61 para instalaciones, 26 para personal, 26 para equipos y cuenta con un modulo de ayuda.

En BUPRAMA podemos observar:

Pantallas. Las cuales sirven como páginas de un libro con la diferencia que en estas pueden aparecer textos, imágenes o diagramas que no estaban.

Textos. En los cuales se menciona la información de manera condensada.

Imágenes. Se cuenta con 142 imágenes en todo el sistema, las cuales sirven como complemento de la información escrita.

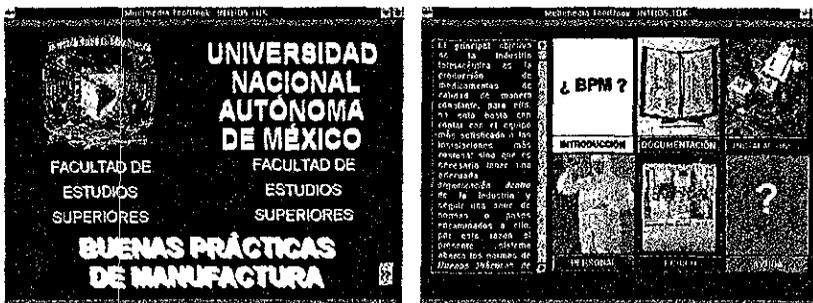
Hotwords. Se cuenta con 60 palabras clave que sirven para dar mas información, definir un termino o mostrar una imagen.

Objetos gráficos. Se cuenta con 14 objetos gráficos en los que se incluyen diagramas de flujo y formatos de procedimientos.

Botones. Los cuales nos sirven para obtener más información dentro de una pantalla o para viajar entre pantallas.

Animaciones. Se cuenta con 4 animaciones las cuales están relacionadas a archivos de sonido y sirven para dar información de forma oral.

Al entrar al programa BUPRAMA aparece una pantalla en donde se muestra el nombre del programa, el nombre de las instituciones en donde fue desarrollado (FES Cuautitlán y FES Zaragoza), en la siguiente página se da la bienvenida al programa y se explica de manera muy sencilla el uso del sistema, en ella también se encuentran los capítulos que componen a BUPRAMA.



Los capítulos abordados dentro de BUPRAMA son:

I. **INTRODUCCIÓN** Aquí se abordan: que son, que función tienen, la importancia y la relación de las Buenas Prácticas de Manufactura, el Control de Calidad y el Aseguramiento de Calidad, se da

una breve historia de como surgieron las Buenas Prácticas de Manufactura; y se mencionan las características de forma general de la *Food and Drug Administration* (FDA), las normas ISO 9000 y las Normas Oficiales Mexicanas.

II. DOCUMENTACIÓN TÉCNICA Se describen los documentos técnicos utilizados dentro de la industria farmacéutica, como son: Procedimientos Estándar de Operación, Procedimientos de Fabricación, entre otros; y se indica la importancia de contar con un sistema de documentación apropiado.

III. INSTALACIONES Se dan las características generales e individuales de las diferentes áreas que conforman un establecimiento farmacéutico como son: almacenes, producción, control de calidad y auxiliares.

IV. PERSONAL Se mencionan los diferentes tipos y características del personal dentro de la industria farmacéutica, se describen los diferentes tipos de indumentaria y accesorios utilizados, entre otros.

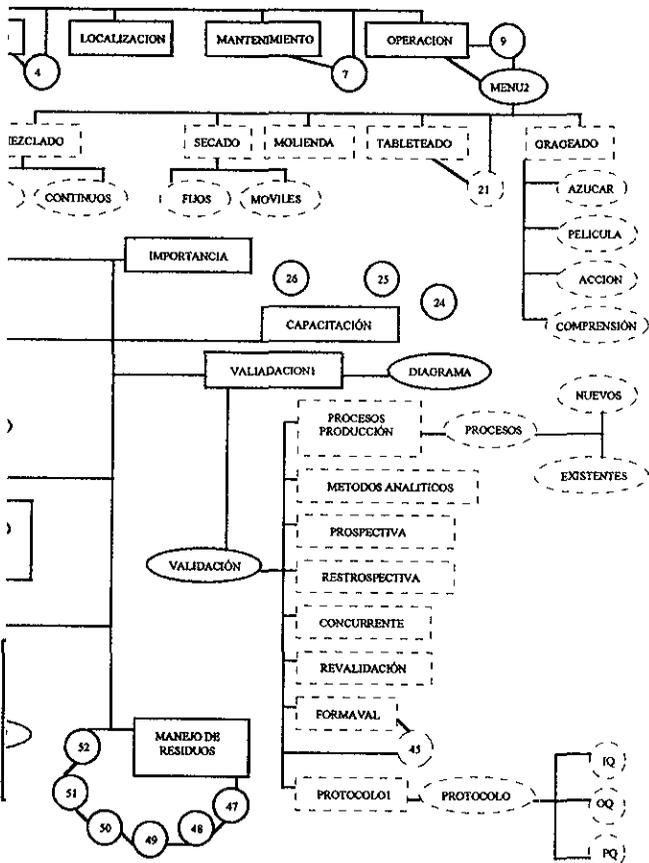
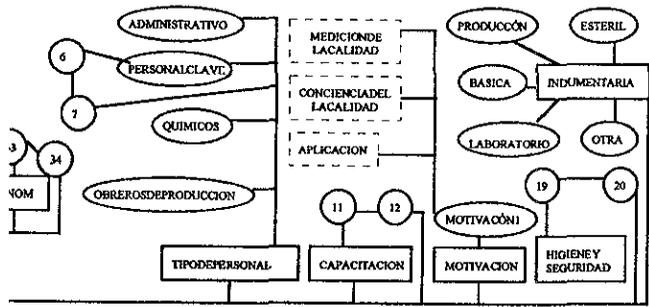
V. EQUIPO Se abordan los aspectos de construcción, diseño, limpieza, mantenimiento y operación del equipo, y se menciona de manera general las características del equipo utilizado en la producción de sólidos.

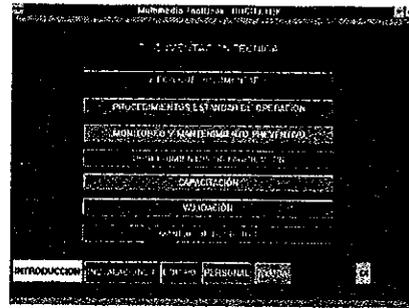
Además de estos capítulos se cuenta con una ayuda, la cual puede ser desplegada en cualquier parte del libro sin necesidad de salir de él, ya que forma parte del mismo libro y esta elaborado como una especie de *hotwords*. Esta ayuda indica la forma de utilizar los botones, cuadros de texto, *hotwords* e imágenes.



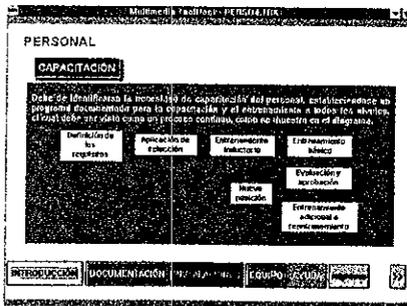
La relación entre estos capítulos se muestra en el mapa de navegación anexo.

Una vez dentro de un capítulo o libro, se encuentra una primera página que indica el nombre del capítulo que se esta consultando, una segunda que indica los temas a tratar, esta pantalla menú es la única vía para entrar a un tema, esto es, si estoy dentro de validación y quiero ir a Procedimientos de Fabricación, tengo que regresar al menú para después ir a Procedimientos de Fabricación, lo mismo sucede (en algunas ocasiones) con los subtemas y subsubtemas. Por el contrario, para ir a un determinado libro, este puede realizarse en cualquier parte del libro, sin necesidad de tener que ir al menú principal.





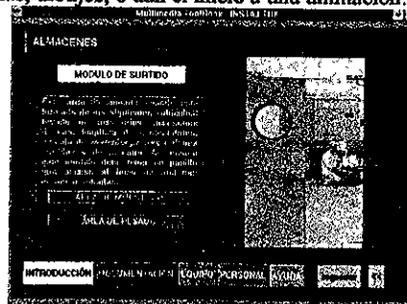
Cada página cuenta con el nombre del tema, subtema o subsubtema en el borde izquierdo superior, a fin de que el usuario sepa lo que esta consultando; en la parte inferior se encuentran los botones de navegación colocados (de izquierda a derecha) los de los capítulos (excepto el del capítulo en el que se encuentra), el botón de regresar al menú principal, submenú, etc. (según sea el caso) y finalmente los botones de regresar a la página anterior (<<) y avanzar a la siguiente página (>>).



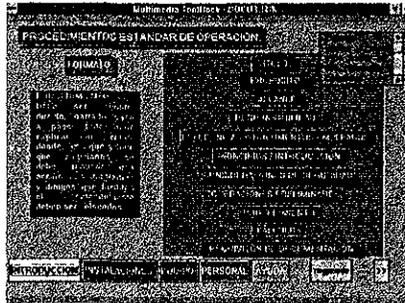
En los cuadros de texto, que son la parte mas importante del sistema, ya que en ellos se encuentra la información de manera condensada, se encuentran además del texto, *hotwords* y/o botones, los cuales van a servir para dar mas claridad a la información o bien para ahondar más.

De los botones se pueden distinguir dos tipos:

Los botones del tipo *push button* que con dar un "click" sobre ellos mostraran más información, diagramas, dibujos, o dan el inicio a una animación.



1. Los botones tipo *shadowed* que funcionan con solo colocar el puntero del mouse sobre ellos.



La diferencia en la forma de los botones se eligió en base a que tienen funcionamiento diferente, y con esta diferencia el usuario sabría que hacer (dar un click o solo colocar el puntero del mouse sobre el botón); el funcionamiento es diferente ya que este se relaciona con el número de botones que se encuentran, por ejemplo, donde hay botones del tipo *shadowed* existen al menos 5 de estos, ya que el utilizar botones que para desplegar la información se les tenga que oprimir resultaría tedioso, y para "facilitar" su uso se optó por este tipo de botón.

Las *hotwords* son palabras clave y también las podemos observar con diferentes estilos de letra por ejemplo:

- ⇒ Hotwords en *cursivas*, las cuales sirven para mostrar la definición del término por medio de una ventana.
- ⇒ Hotwords **tachadas**, utilizadas para dar más información al respecto, y en algunas ocasiones junto con la información adicional nos dan una imagen.
- ⇒ Hotwords en subrayadas, cuya función es mostrar la imagen del término o frase.

Es importante señalar que la forma del botón no está relacionada con la forma de funcionar, ya que podríamos haber utilizado una misma forma para todo el sistema, o bien botones de diferente forma con la misma manera de funcionar, esto pudo también ser realizado con las *hotwords*, pero con el cambio de forma está enfocado en que el usuario sepa que debe hacer para hacerlo funcionar (en el caso de los botones) y que es lo que se va a encontrar después de haberlo hecho funcionar (en el caso de las *hotwords*).

Es importante señalar que además del sistema informático computacional BUPRAMA; se cuenta con un escrito en papel, el cual abarca los mismos temas del sistema, con la misma profundidad, con un mayor uso de ejemplos en cuanto al lenguaje de los procedimientos, pero el cual carece de las imágenes de apoyo.

7.2 MANUAL DE USUARIO.

7.2.1. GUÍA DE INSTALACIÓN.

Para una ejecución óptima, esta aplicación requiere ambiente *Windows* desde la versión 3.0 en adelante, al menos 4 MB de memoria RAM y un espacio en disco duro de al menos 10 *Megabytes*.

BUPRAMA consta de 5 archivos, con un tamaño aproximado de 10 *Megabytes*, almacenados en 8 discos flexibles de 3.5" H. D., usando el comando *backup* de MS-DOS, por lo que se debe instalare en disco duro con la orden *restore*, mediante la siguiente instrucción:

RESTORE A:\BPM*.*

Con esto se copia el sistema en un subdirectorio llamado BPM, nombre del cual se hizo la copia de resguardo (puede ser A: o B: dependiendo de la unidad a la que corresponda el *drive* de 3.5").

Esta versión computacional se desarrollo con *Multimedia Toolbook*, por lo que se requiere una serie de archivos llamados de *Runtime*, los cuales actúan como soporte para la aplicación, estos archivos se deben copiar al subdirectorio donde quedó instalado el sistema (BPM), ocupando un espacio de 1.2 *Megabytes*. Esto se puede realizar con la siguiente instrucción:

COPY A: {B:}*.* \BPM

7.2.2 COMO EJECUTAR EL PROGRAMA.

BUPRAMA "corre" en ambiente *Windows*, pero se puede ejecutar desde MS-DOS, de acuerdo a los siguientes pasos:

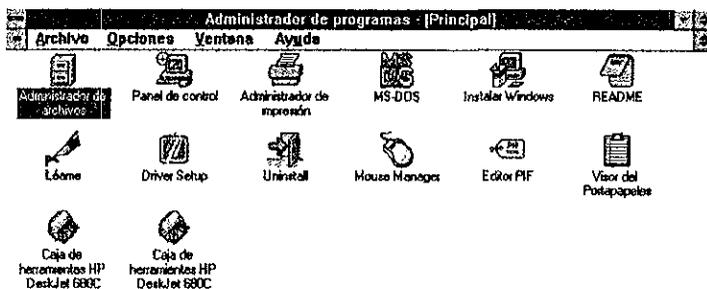
1. Cambiarse al subdirectorio donde está instalado BUPRAMA, por ejemplo:

CD \BPM

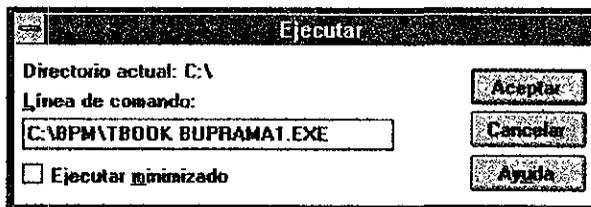
2. Teclar la instrucción:

WIN TBOOK BUPRAMA1.EXE

Para ejecutar desde *Windows*, ir al grupo llamado PRINCIPAL, después seleccionar ADMINISTRADOR DE ARCHIVOS:

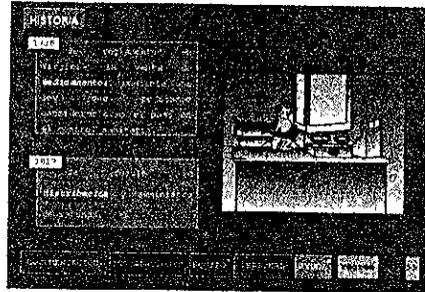
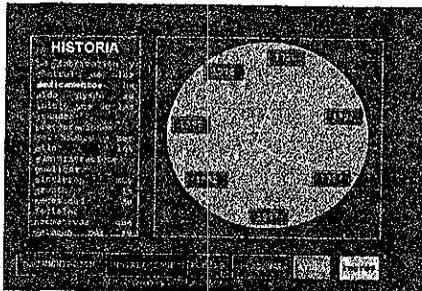
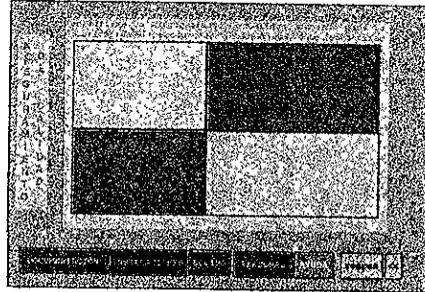
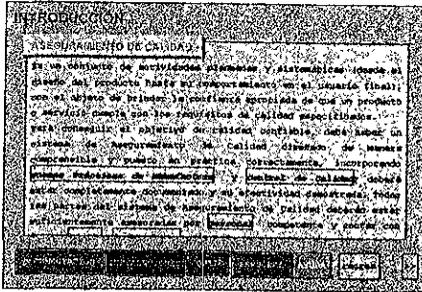
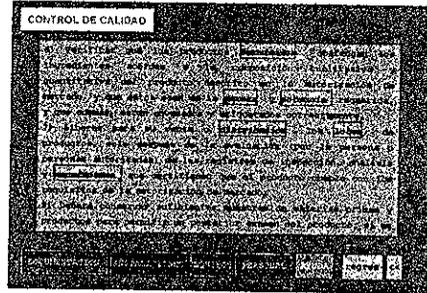
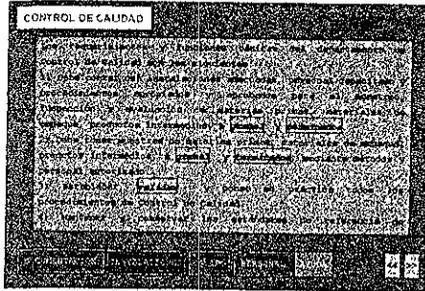


En la opción ARCHIVO seleccionar EJECUTAR, en este momento aparece la caja de dialogo que se muestra a continuación, donde se debe teclear la instrucción CATBOOK\BPM\BUPRAMA1.EXE



Una vez que realizo esto, aparece la primer pantalla del sistema; la cual se muestra junto con las demás pantallas que forman a BUPRAMA en las siguientes páginas.

**7.3 PANTALLAS DEL SISTEMA
INFORMATICO COMPUTACIONAL
BUPRAMA**



HISTORIA

1900 The first motion picture was shown in London. It was a short film called "Roundhay Garden Scene" showing a group of children in a garden.



1906 The first motion picture was shown in London. It was a short film called "Roundhay Garden Scene" showing a group of children in a garden.



Navigation: [Previous] [Next] [Home] [Search] [Help] [Close]

HISTORIA

1901 The first motion picture was shown in London. It was a short film called "Roundhay Garden Scene" showing a group of children in a garden.



1902 The first motion picture was shown in London. It was a short film called "Roundhay Garden Scene" showing a group of children in a garden.



Navigation: [Previous] [Next] [Home] [Search] [Help] [Close]

HISTORIA

1903 The first motion picture was shown in London. It was a short film called "Roundhay Garden Scene" showing a group of children in a garden.

Navigation: [Previous] [Next] [Home] [Search] [Help] [Close]

HISTORIA

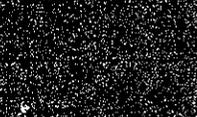
1904 The first motion picture was shown in London. It was a short film called "Roundhay Garden Scene" showing a group of children in a garden.



Navigation: [Previous] [Next] [Home] [Search] [Help] [Close]

HISTORIA

1905 The first motion picture was shown in London. It was a short film called "Roundhay Garden Scene" showing a group of children in a garden.



Navigation: [Previous] [Next] [Home] [Search] [Help] [Close]

HISTORIA

1906 The first motion picture was shown in London. It was a short film called "Roundhay Garden Scene" showing a group of children in a garden.

Navigation: [Previous] [Next] [Home] [Search] [Help] [Close]

HISTORIA

1907 Guide to Good International Manufacturing Processes. London, Her Majesty's Stationery Office, (1907).

1908 Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutiques, Paris: Ministère des Affaires Sociales et de la Santé Nationale, Secrétariat d'Etat chargé de la Santé, Direction de la Pharmacie et de Médicaments, (1908).

1909 Les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutiques, Paris: Ministère des Affaires Sociales et de la Santé Nationale, Secrétariat d'Etat chargé de la Santé, Direction de la Pharmacie et de Médicaments, (1909).

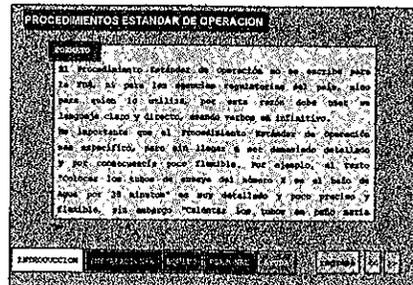
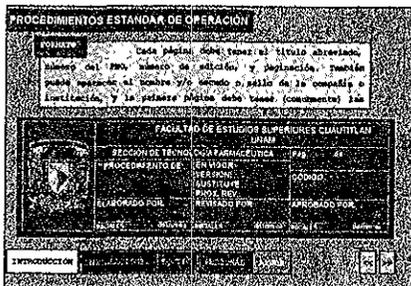
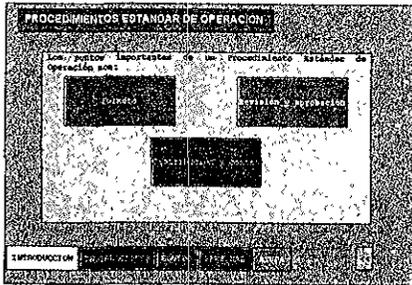
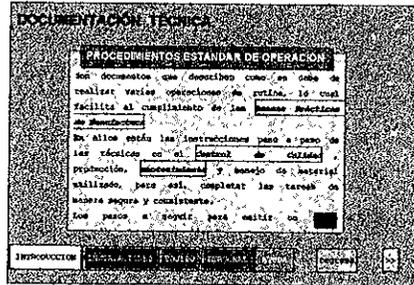
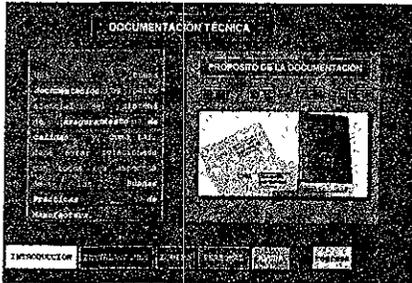
Navigation: [Previous] [Next] [Home] [Search] [Help] [Close]

HISTORIA

1908 Guide to Good International Manufacturing Processes. London, Her Majesty's Stationery Office, (1908).

1909 Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutiques, Paris: Ministère des Affaires Sociales et de la Santé Nationale, Secrétariat d'Etat chargé de la Santé, Direction de la Pharmacie et de Médicaments, (1909).

Navigation: [Previous] [Next] [Home] [Search] [Help] [Close]



PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACION

REVISIÓN Y APROBACIÓN

Debe conocerse además del jefe de línea (con potestades lineales).

Debe firmar primero la persona que elaboró el procedimiento; según de la persona que revisó, o aprobó el procedimiento (correspondiente al mismo departamento); y finalmente una persona de Asesoramiento de Calidad.

Una vez que haya sido aprobado, se tendrán que hacer las copias oficiales y folios de pertinencia, y al

INTRODUCCION | HISTORIA DE MODIFICACIONES | REVISIONES | APROBACION | IMPRIMIR | AYUDA

PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACION

DISTRIBUCION Y CONTROL

A cada procedimiento elaborado, se otorgará, en su caso, un número de edición, el cual creará el nivel de revisión. Todos los cambios realizados en procedimientos deben ser aprobados y debe indicarse en un nuevo número de edición.

La distribución del procedimiento aprobado y sus copias debe de ser controlada, y por lo tanto, estos deben estar, bajo de las

INTRODUCCION | HISTORIA DE MODIFICACIONES | REVISIONES | APROBACION | IMPRIMIR | AYUDA

MONITOREO Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO

REVISIÓN Y APROBACIÓN

Debe conocerse además del jefe de línea (con potestades lineales).

Debe firmar primero la persona que elaboró el procedimiento; según de la persona que revisó, o aprobó el procedimiento (correspondiente al mismo departamento); y finalmente una persona de Asesoramiento de Calidad.

Una vez que haya sido aprobado, se tendrán que hacer las copias oficiales y folios de pertinencia, y al

INTRODUCCION | HISTORIA DE MODIFICACIONES | REVISIONES | APROBACION | IMPRIMIR | AYUDA

MONITOREO Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO

MONITOREO PREVENTIVO

El mantenimiento preventivo es un tipo de mantenimiento que se realiza de forma planificada y periódica, con el fin de evitar que ocurran averías o fallos en el equipo.

Este tipo de mantenimiento se realiza de forma regular y sistemática, siguiendo un programa de mantenimiento que se establece de acuerdo a las características del equipo y a las condiciones de operación.

El mantenimiento preventivo incluye actividades como la limpieza, la lubricación, la ajuste de los componentes, la verificación de los niveles de los fluidos, etc.

El mantenimiento preventivo es una actividad esencial para garantizar el correcto funcionamiento del equipo y prolongar su vida útil.

INTRODUCCION | HISTORIA DE MODIFICACIONES | REVISIONES | APROBACION | IMPRIMIR | AYUDA

MONITOREO Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO

IDENTIFICACION PLANIFICADA

El mantenimiento preventivo es un tipo de mantenimiento que se realiza de forma planificada y periódica, con el fin de evitar que ocurran averías o fallos en el equipo.

Este tipo de mantenimiento se realiza de forma regular y sistemática, siguiendo un programa de mantenimiento que se establece de acuerdo a las características del equipo y a las condiciones de operación.

El mantenimiento preventivo incluye actividades como la limpieza, la lubricación, la ajuste de los componentes, la verificación de los niveles de los fluidos, etc.

El mantenimiento preventivo es una actividad esencial para garantizar el correcto funcionamiento del equipo y prolongar su vida útil.

INTRODUCCION | HISTORIA DE MODIFICACIONES | REVISIONES | APROBACION | IMPRIMIR | AYUDA

MONITOREO Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO

MANTENIMIENTO PLANIFICADO

El mantenimiento preventivo es un tipo de mantenimiento que se realiza de forma planificada y periódica, con el fin de evitar que ocurran averías o fallos en el equipo.

Este tipo de mantenimiento se realiza de forma regular y sistemática, siguiendo un programa de mantenimiento que se establece de acuerdo a las características del equipo y a las condiciones de operación.

El mantenimiento preventivo incluye actividades como la limpieza, la lubricación, la ajuste de los componentes, la verificación de los niveles de los fluidos, etc.

El mantenimiento preventivo es una actividad esencial para garantizar el correcto funcionamiento del equipo y prolongar su vida útil.

INTRODUCCION | HISTORIA DE MODIFICACIONES | REVISIONES | APROBACION | IMPRIMIR | AYUDA

MONITOREO Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO

REVISIÓN Y APROBACIÓN

Debe conocerse además del jefe de línea (con potestades lineales).

Debe firmar primero la persona que elaboró el procedimiento; según de la persona que revisó, o aprobó el procedimiento (correspondiente al mismo departamento); y finalmente una persona de Asesoramiento de Calidad.

Una vez que haya sido aprobado, se tendrán que hacer las copias oficiales y folios de pertinencia, y al

INTRODUCCION | HISTORIA DE MODIFICACIONES | REVISIONES | APROBACION | IMPRIMIR | AYUDA

DOCUMENTACIÓN TÉCNICA

PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN

El procedimiento de fabricación es un tipo de procedimiento que se utiliza para definir el proceso de fabricación de un producto.

Este tipo de procedimiento se utiliza para garantizar que el producto se fabrique de acuerdo a las especificaciones técnicas y a las condiciones de operación.

El procedimiento de fabricación incluye actividades como la selección de los materiales, la definición de los procesos de fabricación, la verificación de los niveles de los fluidos, etc.

El procedimiento de fabricación es una actividad esencial para garantizar la calidad del producto y prolongar su vida útil.

INTRODUCCION | HISTORIA DE MODIFICACIONES | REVISIONES | APROBACION | IMPRIMIR | AYUDA

CAPACITACIÓN

Importancia de la capacitación

Los programas de capacitación deben de estar aprobados por el jefe de producción o de control de calidad, como congresos y deberá indicar al menos: contenido, participantes, frecuencia, constancia de realización y criterios de evaluación.

El desarrollo, implementación y seguimiento de los programas para la capacitación y el entrenamiento del personal es responsabilidad del departamento en el que labora el personal.

INTRODUCCIÓN | [] | [] | [] | []

CAPACITACIÓN

SEÑAL DE CAPACITACIÓN



La capacitación que necesita el personal nuevo para poder realizar apropiadamente las funciones.

INTRODUCCIÓN | [] | [] | [] | []

DOCUMENTACIÓN

VALIDACIÓN

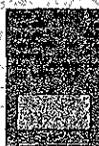


Deberá ser...

INTRODUCCIÓN | [] | [] | [] | []

VALIDACIÓN

VALIDACIÓN PROSPECTIVA



INTRODUCCIÓN | [] | [] | [] | []

VALIDACIÓN

VALIDACIÓN RETROSPECTIVA



INTRODUCCIÓN | [] | [] | [] | []

VALIDACIÓN

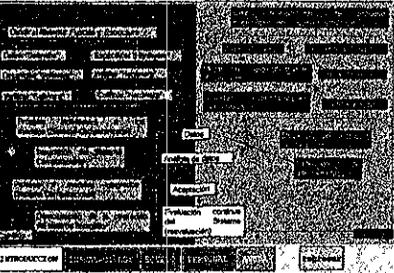
VALIDACIÓN DE PROCESOS



INTRODUCCIÓN | [] | [] | [] | []

VALIDACIÓN

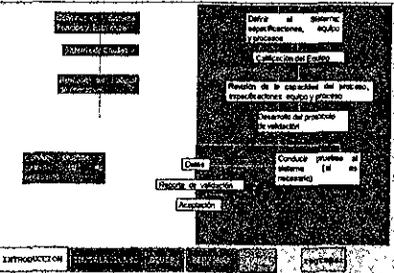
VALIDACIÓN DE PRODUCTOS



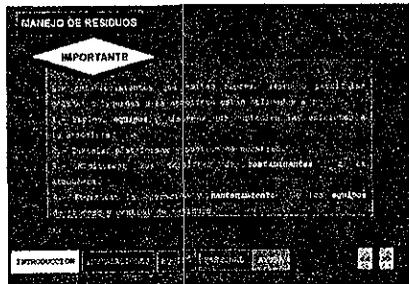
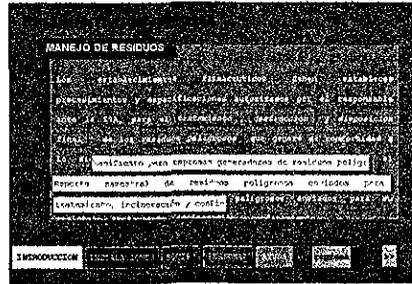
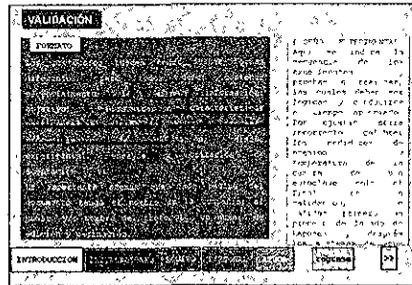
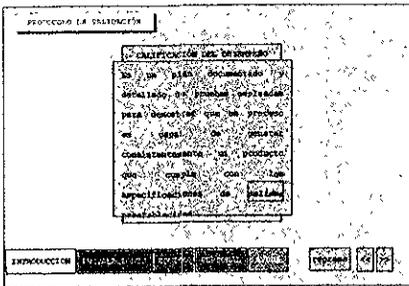
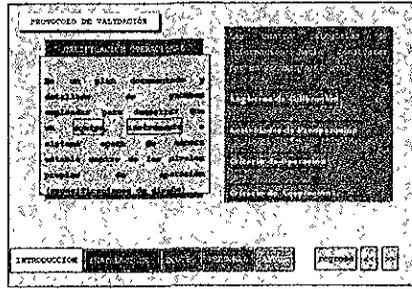
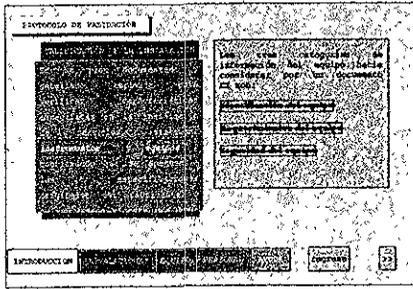
INTRODUCCIÓN | [] | [] | [] | []

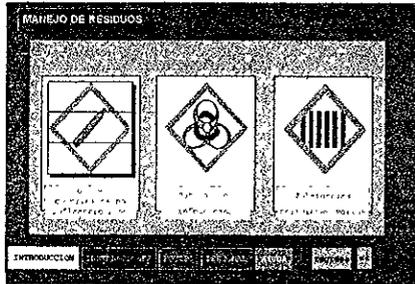
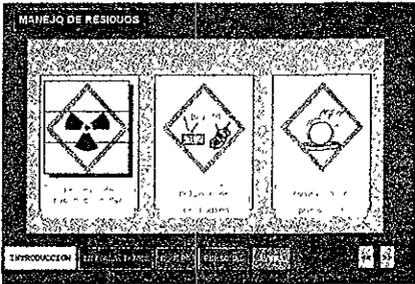
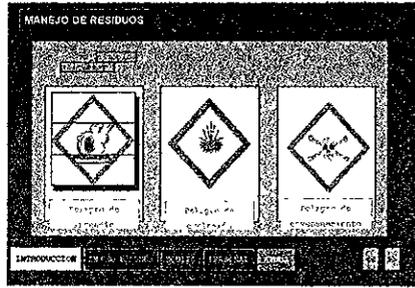
VALIDACIÓN

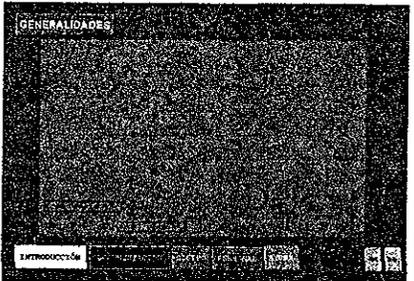
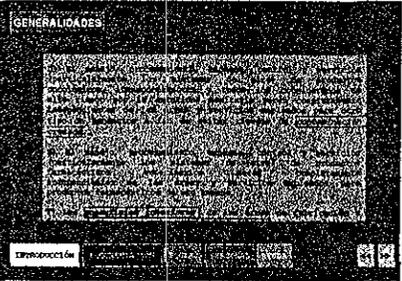
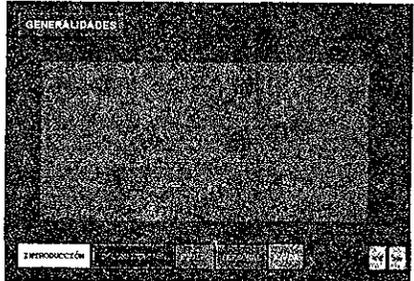
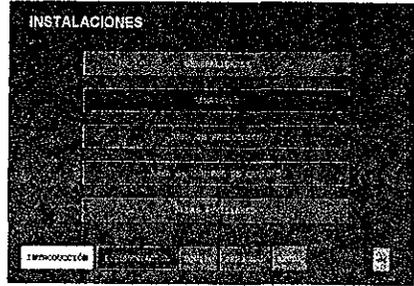
VALIDACIÓN DE SISTEMAS



INTRODUCCIÓN | [] | [] | [] | []







ALMACENES

ESPECIOS INFAMABLES

1. Definición: Son aquellos que se utilizan para la preparación de alimentos y bebidas, y que son susceptibles de inflamarse por el contacto con el fuego.



INTRODUCCIÓN | **CONTENIDO** | **ESPECIOS** | **INFAMABLES** | **ALMACENES** | **ESPECIOS** | **INFAMABLES** | **ALMACENES**

ALMACENES

BATERIAS BATERIAS A CONTROL ESPECIAL

1. Definición: Son aquellas que se utilizan para la alimentación de equipos electrónicos y que son susceptibles de inflamarse por el contacto con el fuego.

2. Clasificación: Se clasifican en baterías de plomo, baterías de níquel-cadmio, baterías de níquel-hidruro metálico, baterías de litio, etc.

3. Almacenamiento: Deben almacenarse en un lugar fresco y seco, lejos de fuentes de calor y de materiales inflamables.

INTRODUCCIÓN | **CONTENIDO** | **BATERIAS** | **BATERIAS A CONTROL ESPECIAL** | **ALMACENES** | **BATERIAS** | **BATERIAS A CONTROL ESPECIAL** | **ALMACENES**

ALMACENES

MATERIALES Y APROVECHAMIENTOS

1. Definición: Son aquellos que se utilizan para la construcción de edificios y que son susceptibles de inflamarse por el contacto con el fuego.



INTRODUCCIÓN | **CONTENIDO** | **MATERIALES** | **APROVECHAMIENTOS** | **ALMACENES** | **MATERIALES** | **APROVECHAMIENTOS** | **ALMACENES**

ALMACENES

MATERIALES INFLAMABLES Y EXPLOSIVOS

1. Definición: Son aquellos que se utilizan para la fabricación de explosivos y que son susceptibles de inflamarse por el contacto con el fuego.

2. Clasificación: Se clasifican en explosivos primarios, explosivos secundarios, explosivos terciarios, etc.

3. Almacenamiento: Deben almacenarse en un lugar fresco y seco, lejos de fuentes de calor y de materiales inflamables.

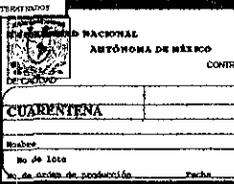


INTRODUCCIÓN | **CONTENIDO** | **MATERIALES** | **INFLAMABLES Y EXPLOSIVOS** | **ALMACENES** | **MATERIALES** | **INFLAMABLES Y EXPLOSIVOS** | **ALMACENES**

ALMACENES

CUARENTENA DE PRODUCTOS TRIBUTARIOS

1. Definición: Son aquellos que se utilizan para la fabricación de explosivos y que son susceptibles de inflamarse por el contacto con el fuego.



INTRODUCCIÓN | **CONTENIDO** | **CUARENTENA** | **PRODUCTOS TRIBUTARIOS** | **ALMACENES** | **CUARENTENA** | **PRODUCTOS TRIBUTARIOS** | **ALMACENES**

ALMACENES

PRODUCTOS TRIBUTARIOS AFIRMADOS

1. Definición: Son aquellos que se utilizan para la fabricación de explosivos y que son susceptibles de inflamarse por el contacto con el fuego.



INTRODUCCIÓN | **CONTENIDO** | **PRODUCTOS TRIBUTARIOS** | **AFIRMADOS** | **ALMACENES** | **PRODUCTOS TRIBUTARIOS** | **AFIRMADOS** | **ALMACENES**

ALMACENES

MODO DE SUPTIO

1. Definición: Son aquellos que se utilizan para la fabricación de explosivos y que son susceptibles de inflamarse por el contacto con el fuego.

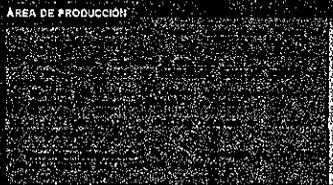


INTRODUCCIÓN | **CONTENIDO** | **MODO DE SUPTIO** | **ALMACENES** | **MODO DE SUPTIO** | **ALMACENES**

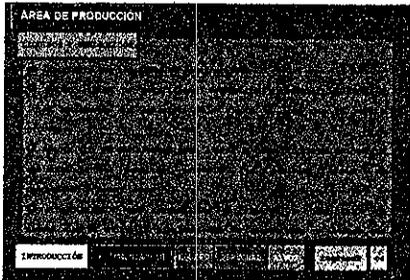
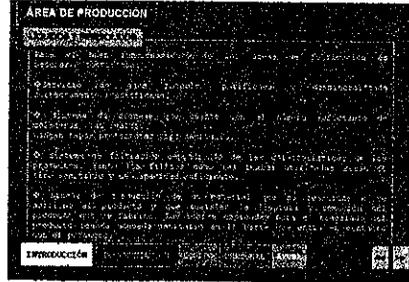
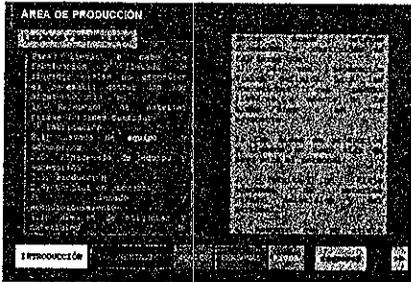
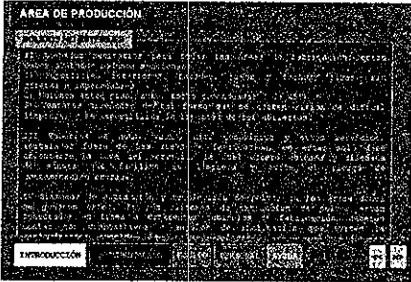
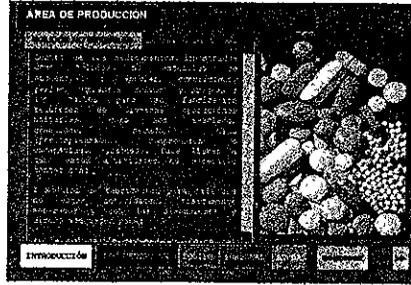
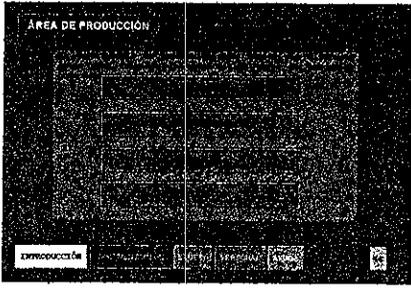
INSTALACIONES

ÁREA DE PRODUCCIÓN

1. Definición: Son aquellos que se utilizan para la fabricación de explosivos y que son susceptibles de inflamarse por el contacto con el fuego.



INTRODUCCIÓN | **CONTENIDO** | **ÁREA DE PRODUCCIÓN** | **INSTALACIONES** | **ÁREA DE PRODUCCIÓN** | **INSTALACIONES**



AREA DE PRODUCCIÓN

PERIÓDICOS

INTRODUCCIÓN

AREA DE PRODUCCIÓN

PERIÓDICOS

INTRODUCCIÓN

INSTALACIONES

CONTROL DE CALIDAD

ANÁLISIS QUÍMICO

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

ANÁLISIS FÍSICO

DETERMINACIÓN DE BACTERIAS

DETERMINACIÓN DE BACTERIAS ESPECÍFICAS

ALIMENTOS

ANÁLISIS DE BACTERIAS

INTRODUCCIÓN

CONTROL DE CALIDAD

ANÁLISIS QUÍMICO

INTRODUCCIÓN



CONTROL DE CALIDAD

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

INTRODUCCIÓN



CONTROL DE CALIDAD

ANÁLISIS FÍSICO

INTRODUCCIÓN

CONTROL DE CALIDAD

ANÁLISIS DE PRODUCTOS ESPECÍFICOS

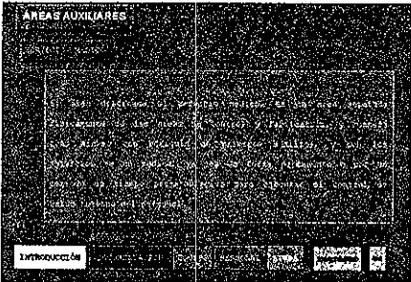
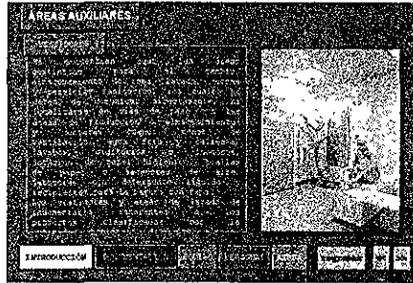
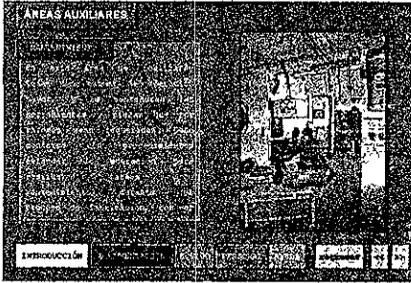
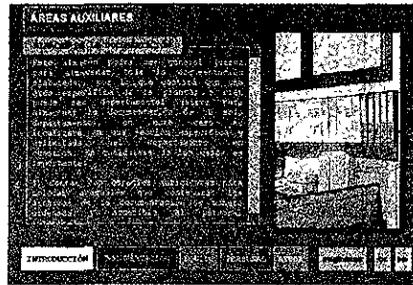
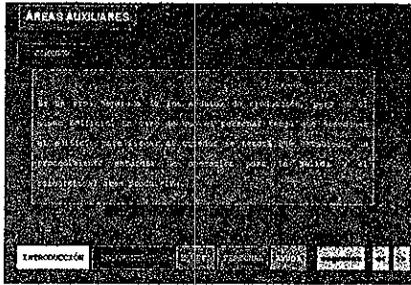
INTRODUCCIÓN

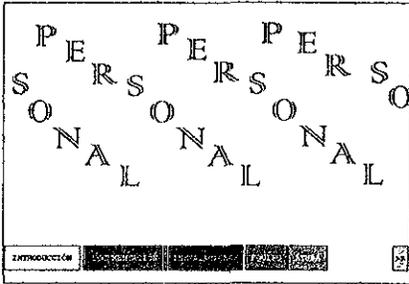


CONTROL DE CALIDAD

ANÁLISIS DE PRODUCTOS ESPECÍFICOS

INTRODUCCIÓN





PERSONAL

TIPOS DE PERSONAL

- CAPACITACIÓN
- MOTIVACIÓN
- HIGIENE Y SEGURIDAD
- INDOLENTARIA

PERSONAL

TIPOS DE PERSONAL

Existen diversos tipos de personal que son necesarios para el buen funcionamiento de la industria ferrocarrilera, cada uno de ellos deberá presentar diversas características y tener por encima sus obligaciones (debido de no tener huecos o vacantes en las responsabilidades depositadas), así como la adecuada actitud para llevar a cabo sus responsabilidades, sin embargo a pesar de la preparación que presenta es necesario que sea capacitado constantemente para así reunir las aptitudes necesarias para su buen desempeño.

De personal

TIPOS DE PERSONAL

ADMINISTRATIVO

PERSONAL ADMINISTRATIVO

El personal administrativo es el encargado de la gestión de la empresa, su función es planificar, organizar, dirigir y controlar los recursos de la organización para lograr los objetivos de la misma.

TIPOS DE PERSONAL

PERSONAL CLAVE

El personal clave es el encargado de la ejecución de las tareas de la organización, su función es transformar los recursos en productos o servicios.

MOTIVACIÓN

TIPOS DE PERSONAL

PERSONAL CLAVE

El personal clave es el encargado de la ejecución de las tareas de la organización, su función es transformar los recursos en productos o servicios.

TIPOS DE PERSONAL

PERSONAL CLAVE

El personal clave es el encargado de la ejecución de las tareas de la organización, su función es transformar los recursos en productos o servicios.

TIPOS DE PERSONAL

GOBIERNO

Cuando hablamos de gobierno nos referimos al conjunto de acciones que se realizan en cualquier área de la industria ferrocarrilera para el control de calidad, producción, desarrollo de nuevos productos, utilización, mantenimiento, etc.

MOTIVACIÓN

TIPOS DE PERSONAL

NECESIDAD DE PRODUCTOS

Como objeto de producción
deben ser regulados
capacitados en los aspectos y
habilidades necesarias para
efectuar sus tareas, se
debe la atención adecuada
de los aspectos instrumentales,
herramientales y metodológicos
que impliquen que durante la
lectura y comprensión de la
documentación que se les
entregará, se relacione la
misma de acuerdo con la calidad y
la rapidez en el plazo de
trabajo.

Como sea apropiado, se



INTRODUCCIÓN **CONCEPTOS** **DEFINICIONES** **OBJETIVOS** **CONCLUSIONES**

PERSONAL

CAPACITACIÓN

Debe de identificarse la necesidad de capacitación del personal,
realizándose un programa documentado para la capacitación y el
entrenamiento a todos los niveles, el cual debe ser visto como un
proceso continuo, como se muestra en el diagrama.



INTRODUCCIÓN **CONCEPTOS** **DEFINICIONES** **OBJETIVOS** **CONCLUSIONES**

CAPACITACIÓN

Los programas deben estar
basados en las necesidades
de capacitación del personal,
deben ser regulados y
deben ser vistos como un
proceso continuo, como se
muestra en el diagrama.

Los programas deben estar
basados en las necesidades
de capacitación del personal,
deben ser regulados y
deben ser vistos como un
proceso continuo, como se
muestra en el diagrama.

INTRODUCCIÓN **CONCEPTOS** **DEFINICIONES** **OBJETIVOS** **CONCLUSIONES**

CAPACITACIÓN

Los programas deben estar
basados en las necesidades
de capacitación del personal,
deben ser regulados y
deben ser vistos como un
proceso continuo, como se
muestra en el diagrama.



INTRODUCCIÓN **CONCEPTOS** **DEFINICIONES** **OBJETIVOS** **CONCLUSIONES**

PERSONAL

MOTIVACIÓN

El grado en el cual la calidad deseada es alcanzada, es
proporcional a las actitudes y aptitudes de los individuos
que trabajan en la compañía, por tal razón la motivación
es una pieza fundamental.

La motivación del personal empieza con el entendimiento
de las tareas que se esperan que efectúen y al saber esas
tareas apoyan las actividades básicas (al construir un
sentimiento de orgullo de su trabajo).

Los empleados deben estar conscientes de las ventajas de
su trabajo bien hecho en todos los niveles y del efecto
de una buena actuación en su trabajo sobre otros.

INTRODUCCIÓN **CONCEPTOS** **DEFINICIONES** **OBJETIVOS** **CONCLUSIONES**

PERSONAL

MOTIVACIÓN

APLICACIÓN

MEJORA DE LA CAPACIDAD

INTRODUCCIÓN **CONCEPTOS** **DEFINICIONES** **OBJETIVOS** **CONCLUSIONES**

MOTIVACIÓN

APLICACIÓN

MEJORA DE LA CAPACIDAD

INTRODUCCIÓN **CONCEPTOS** **DEFINICIONES** **OBJETIVOS** **CONCLUSIONES**

MOTIVACIÓN

APLICACIÓN

MEJORA DE LA CAPACIDAD

INTRODUCCIÓN **CONCEPTOS** **DEFINICIONES** **OBJETIVOS** **CONCLUSIONES**

MOTIVACION

PROPOSITO DE LAS PRÁCTICAS

El presente curso tiene como propósito proporcionar al personal de salud un conocimiento teórico y práctico sobre los aspectos de la motivación, para que pueda aplicarlos en su trabajo diario, mejorando así su desempeño profesional y personal.

El curso está diseñado para ser una herramienta de apoyo en el desarrollo de la motivación, tanto a nivel personal como profesional, y para que el personal pueda aplicar estos conocimientos en su vida diaria.

El curso está dividido en tres módulos, los cuales se abordarán de manera teórica y práctica, para que el personal pueda aplicar estos conocimientos en su vida diaria.

El curso está diseñado para ser una herramienta de apoyo en el desarrollo de la motivación, tanto a nivel personal como profesional, y para que el personal pueda aplicar estos conocimientos en su vida diaria.

INTRODUCCIÓN **CONTENIDOS** **OBJETIVOS** **ACTIVIDADES**

HIGIENE Y SEGURIDAD

En los establecimientos de salud, los requisitos mínimos necesarios de salud para aplicar a cualquier trabajador, contemplando aspectos médicos, dentales y psicológicos, así como las que deben realizarse después de una emergencia. Cuando a enfermedad transmissible se descubren las acciones a tomar en caso de diagnóstico positivo o en sus sospechosos de presentar una enfermedad que ponga en peligro la salud de sus compañeros.



INTRODUCCIÓN **CONTENIDOS** **OBJETIVOS** **ACTIVIDADES**

HIGIENE Y SEGURIDAD

El personal debe comprender en las prácticas de higiene personal, las características de los procesos de transmisión de alto nivel de higiene personal, por el motivo:

El personal debe evitar el contacto directo entre las manos del personal y las superficies, los alimentos, las bebidas, los platos y el proceso de lavado de manos.

El personal debe permitir el uso de materiales naturales de esponja, esponjas en proceso y a ninguna persona, las de cualquier manera, para lavar, limpiar o limpiar cualquier que pueda ser utilizada.

INTRODUCCIÓN **CONTENIDOS** **OBJETIVOS** **ACTIVIDADES**

PERSONAL

INDUMENTARIA

El personal de salud debe cumplir con los requisitos mínimos de salud para aplicar a cualquier trabajador, contemplando aspectos médicos, dentales y psicológicos, así como las que deben realizarse después de una emergencia. Cuando a enfermedad transmissible se descubren las acciones a tomar en caso de diagnóstico positivo o en sus sospechosos de presentar una enfermedad que ponga en peligro la salud de sus compañeros.

INTRODUCCIÓN **CONTENIDOS** **OBJETIVOS** **ACTIVIDADES**

PERSONAL

INDUMENTARIA

El personal de salud debe cumplir con los requisitos mínimos de salud para aplicar a cualquier trabajador, contemplando aspectos médicos, dentales y psicológicos, así como las que deben realizarse después de una emergencia. Cuando a enfermedad transmissible se descubren las acciones a tomar en caso de diagnóstico positivo o en sus sospechosos de presentar una enfermedad que ponga en peligro la salud de sus compañeros.

INTRODUCCIÓN **CONTENIDOS** **OBJETIVOS** **ACTIVIDADES**

REQUERIMIENTOS DE INDUMENTARIA

El personal de salud debe cumplir con los requisitos mínimos de salud para aplicar a cualquier trabajador, contemplando aspectos médicos, dentales y psicológicos, así como las que deben realizarse después de una emergencia. Cuando a enfermedad transmissible se descubren las acciones a tomar en caso de diagnóstico positivo o en sus sospechosos de presentar una enfermedad que ponga en peligro la salud de sus compañeros.



INTRODUCCIÓN **CONTENIDOS** **OBJETIVOS** **ACTIVIDADES**

REQUERIMIENTOS DE INDUMENTARIA

El personal de salud debe cumplir con los requisitos mínimos de salud para aplicar a cualquier trabajador, contemplando aspectos médicos, dentales y psicológicos, así como las que deben realizarse después de una emergencia. Cuando a enfermedad transmissible se descubren las acciones a tomar en caso de diagnóstico positivo o en sus sospechosos de presentar una enfermedad que ponga en peligro la salud de sus compañeros.



INTRODUCCIÓN **CONTENIDOS** **OBJETIVOS** **ACTIVIDADES**

REQUERIMIENTOS DE INDUMENTARIA

El personal de salud debe cumplir con los requisitos mínimos de salud para aplicar a cualquier trabajador, contemplando aspectos médicos, dentales y psicológicos, así como las que deben realizarse después de una emergencia. Cuando a enfermedad transmissible se descubren las acciones a tomar en caso de diagnóstico positivo o en sus sospechosos de presentar una enfermedad que ponga en peligro la salud de sus compañeros.



INTRODUCCIÓN **CONTENIDOS** **OBJETIVOS** **ACTIVIDADES**

REQUERIMIENTOS DE INDUMENTARIA

INTRODUCCIÓN

El presente documento tiene como objetivo establecer los requisitos de indumentaria que deben cumplir los miembros del personal de la institución, con el fin de garantizar la uniformidad y el profesionalismo en su imagen corporativa.

Este documento aplica a todos los miembros del personal, tanto de planta como de contrato, en todas las áreas de la institución.

Los requisitos de indumentaria se detallan en el siguiente cuadro:

| Área | Requisitos de Indumentaria |
|----------------------|---|
| Personal de Planta | Deben utilizar el uniforme institucional, el cual consiste en una camisa blanca de manga larga, pantalón gris oscuro y zapatos de vestir. |
| Personal de Contrato | Deben utilizar el uniforme institucional, el cual consiste en una camisa blanca de manga larga, pantalón gris oscuro y zapatos de vestir. |

Este documento es de carácter informativo y no tiene efecto de ley.

INTRODUCCIÓN **CONTENIDO** **ANEXOS** **OTROS**

REQUERIMIENTOS DE INDUMENTARIA

INTRODUCCIÓN

El presente documento tiene como objetivo establecer los requisitos de indumentaria que deben cumplir los miembros del personal de la institución, con el fin de garantizar la uniformidad y el profesionalismo en su imagen corporativa.

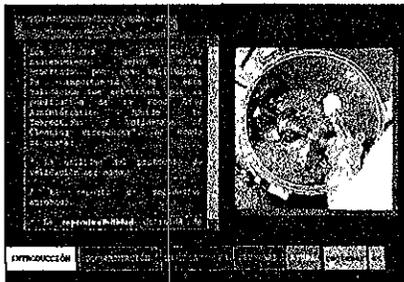
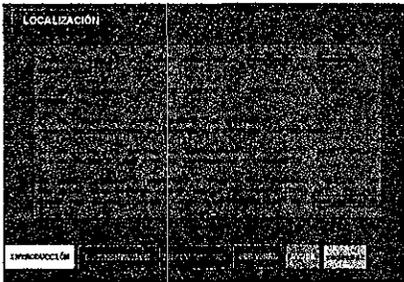
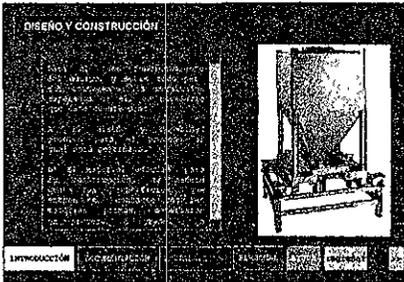
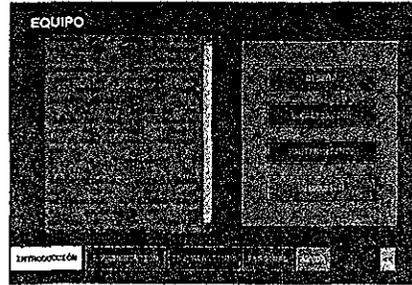
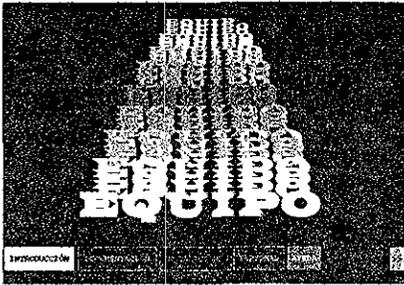
Este documento aplica a todos los miembros del personal, tanto de planta como de contrato, en todas las áreas de la institución.

Los requisitos de indumentaria se detallan en el siguiente cuadro:

| Área | Requisitos de Indumentaria |
|----------------------|---|
| Personal de Planta | Deben utilizar el uniforme institucional, el cual consiste en una camisa blanca de manga larga, pantalón gris oscuro y zapatos de vestir. |
| Personal de Contrato | Deben utilizar el uniforme institucional, el cual consiste en una camisa blanca de manga larga, pantalón gris oscuro y zapatos de vestir. |

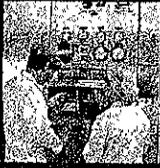
Este documento es de carácter informativo y no tiene efecto de ley.

INTRODUCCIÓN **CONTENIDO** **ANEXOS** **OTROS**



OPERACION

El sistema de control de la máquina está diseñado para permitir el funcionamiento en modo automático y manual. En modo automático, el operador solo debe introducir el material a procesar y el sistema se encargará de todo el proceso de fabricación. En modo manual, el operador puede controlar cada una de las etapas del proceso de fabricación.



INTRODUCCIÓN **DESCRIPCIÓN** **CONSTRUCCIÓN** **OPERACIÓN** **REPARACIÓN** **SEGURIDAD**

OPERACION

El sistema de control de la máquina está diseñado para permitir el funcionamiento en modo automático y manual. En modo automático, el operador solo debe introducir el material a procesar y el sistema se encargará de todo el proceso de fabricación. En modo manual, el operador puede controlar cada una de las etapas del proceso de fabricación.

EQUIPOS



INTRODUCCIÓN **DESCRIPCIÓN** **CONSTRUCCIÓN** **OPERACIÓN** **REPARACIÓN** **SEGURIDAD**

OPERACION

El sistema de control de la máquina está diseñado para permitir el funcionamiento en modo automático y manual. En modo automático, el operador solo debe introducir el material a procesar y el sistema se encargará de todo el proceso de fabricación. En modo manual, el operador puede controlar cada una de las etapas del proceso de fabricación.

MOVILIDAD

PLANTA

CONSTRUCCIÓN

INTRODUCCIÓN **DESCRIPCIÓN** **CONSTRUCCIÓN** **OPERACIÓN** **REPARACIÓN** **SEGURIDAD**

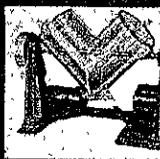
OPERACION

El sistema de control de la máquina está diseñado para permitir el funcionamiento en modo automático y manual. En modo automático, el operador solo debe introducir el material a procesar y el sistema se encargará de todo el proceso de fabricación. En modo manual, el operador puede controlar cada una de las etapas del proceso de fabricación.

INTRODUCCIÓN **DESCRIPCIÓN** **CONSTRUCCIÓN** **OPERACIÓN** **REPARACIÓN** **SEGURIDAD**

OPERACION

El sistema de control de la máquina está diseñado para permitir el funcionamiento en modo automático y manual. En modo automático, el operador solo debe introducir el material a procesar y el sistema se encargará de todo el proceso de fabricación. En modo manual, el operador puede controlar cada una de las etapas del proceso de fabricación.



INTRODUCCIÓN **DESCRIPCIÓN** **CONSTRUCCIÓN** **OPERACIÓN** **REPARACIÓN** **SEGURIDAD**

OPERACION

El sistema de control de la máquina está diseñado para permitir el funcionamiento en modo automático y manual. En modo automático, el operador solo debe introducir el material a procesar y el sistema se encargará de todo el proceso de fabricación. En modo manual, el operador puede controlar cada una de las etapas del proceso de fabricación.

Indicador de alta velocidad:

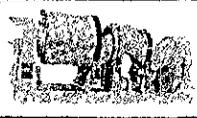
Este indicador se enciende cuando la velocidad de la máquina supera los límites establecidos.



INTRODUCCIÓN **DESCRIPCIÓN** **CONSTRUCCIÓN** **OPERACIÓN** **REPARACIÓN** **SEGURIDAD**

OPERACION

El sistema de control de la máquina está diseñado para permitir el funcionamiento en modo automático y manual. En modo automático, el operador solo debe introducir el material a procesar y el sistema se encargará de todo el proceso de fabricación. En modo manual, el operador puede controlar cada una de las etapas del proceso de fabricación.

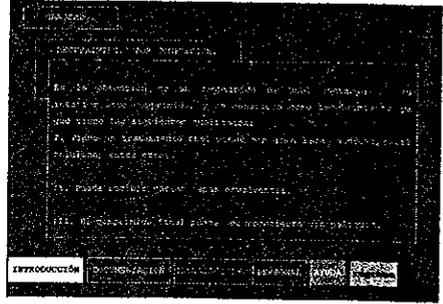
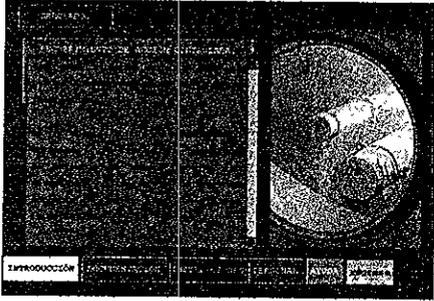



INTRODUCCIÓN **DESCRIPCIÓN** **CONSTRUCCIÓN** **OPERACIÓN** **REPARACIÓN** **SEGURIDAD**

OPERACION

El sistema de control de la máquina está diseñado para permitir el funcionamiento en modo automático y manual. En modo automático, el operador solo debe introducir el material a procesar y el sistema se encargará de todo el proceso de fabricación. En modo manual, el operador puede controlar cada una de las etapas del proceso de fabricación.

INTRODUCCIÓN **DESCRIPCIÓN** **CONSTRUCCIÓN** **OPERACIÓN** **REPARACIÓN** **SEGURIDAD**



8.0 DISCUSIÓN.

Para conocer las Buenas Prácticas de Manufactura es necesario una gran cantidad de información, ya que abarcan todos los aspectos que directa o indirectamente influyen en la calidad final del medicamento, de estos aspectos se eligieron aquellos que consideramos fundamentales en la formación de los Químicos Farmacéuticos Biólogos orientación farmacia, considerando en cuenta las necesidades de la industria químico farmacéutica.

El nivel de profundidad con el que se abordaron cada uno de estos aspectos, se debió a que de esta manera se tenía la información necesaria para:

- 1) Ser implementada a las características existentes en la industria farmacéutica, por lo que se considero, que resultaría inconveniente el colocar ejemplos de documentos específicos, por que:
 - a) Podrían causar la sensación de que este sería el único formato y la única forma de realizarlos correctamente
 - b) Impediría: el poder utilizar la información para complementar lo que ya se tiene, o el poder elaborar otras formas o formatos que pudieran ser más versátiles o efectivos de acuerdo a las características o necesidades de la industria.
 - c) En el caso de los estudiantes el contar con formatos específicos les cerraría la puerta al desarrollo de los suyos.
- 2) Ser utilizada de manera efectiva por los estudiantes: en el capítulo de equipo, no se describen todos los equipos utilizados en la industria farmacéutica, y solo se da de manera general el equipo utilizado en la fabricación de sólidos no estériles, sin dar ejemplos de modelos específicos, esto por que:
 - a) Es la forma farmacéutica más utilizada actualmente, y la que requiere la mayor diversidad de equipo.
 - b) El equipo se encuentra (aunque en modelos antiguos) casi en su totalidad en la sección de tecnología farmacéutica.
 - c) Otras formas farmacéuticas como la líquida y la semisólida requieren para su elaboración básicamente dos tipos de equipos, el tanque de producción y la máquina dosificadora, esta última tiene una gran variedad de funciones y no se cuenta con algún modelo.

En cuanto al diseño es necesario establecer que no se encuentra reportado la manera de realizar los sistemas multimedia, y que la forma en la que se realizó BUPRAMA fue tomando como base las etapas mencionadas por Marton (1992), las cuales solo manejan de manera general como elaborarlo.

De acuerdo a la experiencia adquirida se consideró que los aspectos que hicieron efectivo el diseño de BUPRAMA fueron:

1. El diagrama de flujo de datos: Ya que con este se realizó la interface del usuario, ya que permitió enlazar de manera adecuada y de acuerdo a la establecida en la etapa de planificación los diferentes temas, subtemas y subsubtemas.
2. El texto condensado definitivo: El cual fue la base del sistema, y por el cual la depuración se basó en la detección de textos confusos, palabras clave no elaboradas, deficiencia de imágenes, y no en determinar la veracidad y concordancia de la información.
3. El encontrar un equilibrio entre textos, diagramas, imágenes y formatos: Ya que las Buenas Prácticas de Manufactura han sido manejadas solo con texto, y resultaba tentador (sobre todo en el capítulo de Documentación Técnica) y factible colocar mucho texto, pero esto resultaría poco

práctico y atractivo al usuario; esto se solucionó utilizando formatos y diagramas los cuales dieron mayor claridad a la información y permitieron un menor uso del texto.

4. Tener un formato establecido para las pantallas, es decir colocar en el mismo lugar durante todo el sistema los botones de navegación, títulos, campos de textos o gráficos como imágenes, diagramas, formatos, etc; para que el usuario se enfoque básicamente en la información, y no tenga que estar "buscando" donde está el texto, donde está el botón para avanzar, y para dar la sensación al usuario de estar avanzando, se utilizó diferente color de fondo para cada tema.
5. La elaboración y utilización de la pantalla en papel no resultó lo más apropiado para el desarrollo de BUPRAMA, debido a la gran cantidad de objetos (campos de texto, botones, imágenes, etc.) que se encontraban en la pantalla; la forma más práctica y conveniente de capturar la información fue utilizando directamente el texto condensado.

Desde el punto de vista informático, podemos señalar que BUPRAMA reúne las características mencionadas por Galindo S. citado por Gabriela R. (1995)¹⁷⁰ para ser considerado como un producto informático computacional, estas características son:

1. Debe verse como una realización de cine o una obra de teatro, dándole la importancia y recursos que su desarrollo lo amerita.
BUPRAMA contó para su desarrollo con la búsqueda, recopilación, sistematización, manejo adecuado de información, así como de los aspectos computacionales, humanos necesarios, los cuales fueron utilizados de manera previamente planeada.
2. Debe utilizar herramientas informáticas nuevas en su diseño.
Para desarrollar a BUPRAMA se utilizó Multimedia como medio informático, para transmitir la información de manera no convencional, basados en objetivos bien establecidos, cuyo contenido y desarrollo son obra del autor.
3. Debe ser eficaz, eficiente, amigable y robusto.
BUPRAMA es amigable y fluido, lo que permite al usuario usarlo, y viajar a través de él de manera fácil y accesible.
4. Debe tener como principal ingrediente de diseño la interactividad.
La principal característica de es la interactividad, ya que tiene una navegación vía botones, *hotwords* y campos, la cual puede ser controlada por el usuario (tanto en orden como en velocidad), lo cual resulta motivante y fácil de consultar.

Con todo lo anterior podemos indicar que BUPRAMA reúne las siguientes características.

- ✓ **Motivante.** Ya que reúne texto, diagramas, formatos, imágenes y animaciones de manera diferente.
- ✓ **Se aprende al ritmo que el usuario desea.** Ya que el elige la velocidad y el orden de la información.
- ✓ **Es interactivo.** Permite el viaje a través de todo sin necesidad de salir de él, teniendo acceso muy sencillo a imágenes, diagramas y texto. El acceso a la información es por medio de un "click" a un botón o palabra clave.

¹⁷⁰ Riquelme G. A.. "Informática y Métodos de Diseño de Productos Informáticos Computacionales". Tesis de Maestría en Ciencias en Metodología de la Ciencia. *Instituto Politécnico Nacional*. 1997. pag. 46.

- √ **Tiene una estructura previamente definida.** La información tiene un orden lógico preestablecido, el cual no se ve alterado por la libertad de navegación del usuario.
- √ **Guía de manera fácil al usuario.** Cada botón tiene indicada su función como retroceder (<<), avanzar (>>), etc.
- √ **Tiene gran contenido de información.** Ya que reúne la información al respecto de manera compendiada y fácil de entender. Esta información fue respaldada por expertos en el área farmacéutica, pero con el enfoque del autor.

Es por estas razones que consideramos que BUPRAMA puede ser una herramienta útil en el proceso de enseñanza.

CONCLUSIONES.

- ⇨ Como producto de este trabajo se elaboró un sistema informático computacional en ambiente multimedia denominado BUPRAMA el cual trata aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura tales como: la importancia, historia de las Buenas Prácticas de Manufactura y su relación con el Control de Calidad y Aseguramiento de Calidad (introducción), la documentación técnica, instalaciones, personal, y equipo.
- ⇨ Para la elaboración de BUPRAMA fue importante tener un adecuado plan de trabajo, el cual consistió por una parte de la recopilación, organización, depuración y sistematización de la información para así obtener un texto condensado el cual iba a formar parte de BUPRAMA; y por otra el diseño del sistema el cual abarco: el manejo adecuado de la información (ya que es necesario tener un equilibrio entre texto, imágenes, diagramas, formatos, animaciones), la integración del material de apoyo como imágenes, animaciones, diagramas (los cuales fueron seleccionados cuidadosamente, para que estos realmente dieran un aporte a la información y no fueran solo de "relleno"), y el desarrollo de la interface el cual es el aspecto más importante de todo el sistema, ya que esto da la característica de interactividad al sistema.
- ⇨ Se elaboro un manual de usuario, el cual contempla los requerimientos para la instalación del sistema, la instalación y la forma de utilizarlo, lo cual facilita al usuario la forma de manejar al sistema.
- ⇨ El diagrama de flujo es uno de los aspectos más importantes en el desarrollo del sistema, con ayuda de este, se realizó la interface del usuario, lo cual le da la característica de interactividad. Fue necesario que el diagrama contara con un orden lógico perfectamente establecido, a fin de garantizar un flujo adecuado de la información.
- ⇨ Para el desarrollo de BUPRAMA se requiere trabajar con un grupo interdisciplinario, para así dar soporte a los aspectos computacionales (enseñando el uso del *Authoring* y verificando el buen funcionamiento del sistema), farmacéuticos (avalando y complementando la información de BUPRAMA) y pedagógicos (apoyando el desarrollo de BUPRAMA el cual abarco desde la recopilación de la información hasta la depuración del sistema).

- ❖ El sistema es sumamente versátil, permite tener acceso a la información de manera fácil, amena, rápida y sobre todo interactiva, además su utilidad no esta limitada a la computadora (el cual es su medio principal para su uso), ya que puede ser utilizado mediante acetatos, diapositivas, o vídeo.
- ❖ BRUPAMA trata los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura que tienen una mayor trascendencia en la formación de Químicos Farmacéuticos Biólogos orientación farmacia en base a las necesidades mostradas por la industria, de una manera condensada, diferente, fácil, amena e interactiva, es por esta razón que puede ser considerada una herramienta útil de enseñanza.

REFERENCIAS.

1. Sharp J.. "Good Manufacturing Practice". *Philosophy and Applications*. Interoharm Press. USA. 1991. págs. 50-51.
2. Bishara R. H. y Kaminski E. E.. "Measuring Quality Performance" *Pharmaceutical Technology*. 1994. No. 3. Vol. 19. págs 140-152.
3. Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos (Parte I-A)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1995. No. 3. Vol. 26. págs. 24-38.
4. Boehler J. P.. "Pharmaceutical Quality-15-year retrospective". *Pharmaceutical Technology Suppl. 1*. 1992. págs 38, 40, 42 y 44.
5. Morton S. D.. "Look at GLP's and Quality Assurance". *Pharmaceutical Technology*. 1983. págs. 38, 40 y 42.
6. Sabater J. y Vilumara T. A.. "Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) y Garantía de Calidad (Quality Assurance). Principios Básicos". Ediciones Díaz Santos. 1988. págs. 1-5.
7. Willig S. H., Tuckerman M. M. y Hitychnigs IV W. S.. "Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. A Plan for Total Quality Control". Second Edition, Revised and Expanded. Marcel Dekker. 1994. págs V, VI, VII, 1y 2.
8. Jiménez E. L.. "Como se emite una Norma Oficial Mexicana". *Informacéutico*. 1995. No. 2. Vol. 22. págs 71-74.
9. Rothery B.. "Definition of ISO 9000". *ISO 9000*. Gower Press. 2ª Edition. 1993. England. págs. 19-23.
10. Rothery B.. "The Standars in Detail". *ISO 9000*. Gower Press. 2ª Edition. 1993. England. págs. 19-23.
11. Schwemer W. L., Lynch M. A.. "ISO 9000 Policy Implications for FDA. Taking the Pulse of Increasing Global Use of the ISO Series of Uniform Quality Standars by FDA Regulated Industries". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1993. No. 3. Vol. 47. págs 101-113.
12. "Administración de la Calidad y Normas del Aseguramiento de Calidad, Principios para uso y selección (ISO 9000)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1994. No. 6. Vol 24. págs. 33-37.
13. "Administración de la Calidad y Normas del Aseguramiento de Calidad, en Diseño, Desarrollo, Producción, Instalación y Servicio (ISO 9001)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1994. No. 1. Vol 25. págs. 30-35.
14. Romano S. J., Landsman C. y Moran P. J.. "ISO 9000 and the Pharmaceutical Industry: An Overview". *Pharmaceutical Engineering*. 1994. No. 3. Vol. 14. págs 16-18.

15. "Administración de la Calidad y Normas del Aseguramiento de Calidad, en la Instalación (ISO 9002)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1994. No. 1. Vol 25. págs. 30-35.
16. Throm S.. "ISO 9000 and the Pharmaceutical Industry. The VFA Perspective". *Pharmaceutical Technology*. 1996. No. 8. Vol. 20. págs 38-41.
17. DeSain C.. " Standard Operating Procedures". *Documentation Basic. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs 35-46.
18. DeSain C. y Vercimak C. S.. "Standard Operating Procedures: Process Development.". *Pharmaceutical Technology*. No 9. Vol 20. Agosto 1996. págs. 96-108.
19. DeSain C. y Vercimak C. S.. "Standard Operating Procedures: Content, Format, and Management.". *Pharmaceutical Technology*. No 10. Vol 20. Octubre 1996. págs. 110-116.
20. DeSain C.. "Equipment Monitoring, Repair and Preventive Maintenance". *Documentation Basic. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs. 55- 60.
21. Harding H. A.. "Dirección de Producción". Biblioteca para la Dirección de Empresas. España. págs. 187-196.
22. DeSain C.. "Master Production Batch Records". *Documentation Basic. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs. 47-54.
23. Clark D.. "Design Data Collection Forms for Batch Records". *Pharmaceutical Technology*. 1996. No. 10. Vol. 20. págs 118-124.
24. Chinas R. D.. "Curso Taller de Buenas Prácticas de Laboratorio". Realizado en el salón 311 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan Campo 1. Los días 10, 12, 14 de Julio de 1995.
25. Pankoke M.. "Training the Job Isn't Finished until the Paperwork Is Done. Parte 1". *Pharmaceutical Technology*. 1992. No. 6. Vol. 16. págs 86-90.
26. Gold D. H.. "Validation: Why, What, When, How Much". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1996. No. 1. Vol. 50. págs. 55-60.
27. Sharp J.. "Validation How Much is Required ?". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1995. No. 3. Vol. 49. págs. 111-118.
28. Pedersen H. L.. "Validation of Manufacturing Processes for Drug Substances an FDA Perspective". *Journal of Validation Technology*. 1995. No. 4. Vol. 1. págs. 7-11.
29. Ylla C. M.. "Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica". *Informacéutico*. No. . Vol. . págs. 17-23.
30. Agalocco J.. "Testing During the Start-up and Performance Qualification of Computerized Process Control Systems". *Pharmaceutical Technology*. 1995. No. 3. Vol. 19. págs. 114-122.
31. Deitz D. L. y Herald C.. "Reconciling a Software Development Methodology with the PMA Validation Life Cycle". *Pharmaceutical Technology*. 1992. No. 6. Vol. 16. págs 76-84.

32. Tetzlaff R. F.. "GMP Documentation Requirements for Automated Systems Part II. *Pharmaceutical Technology*. 1992. No. 4. Vol. 16. págs 60-72.
33. McKinstry P. L., Atwong C. T. y Atwong M. K.. "An Application of a Life Cycle Approach to Computer System Validation". *Pharmaceutical Engineering*. 1994. No. 3. Vol. 14. págs. 46-50.
34. Stotz R. W. y Chapman K. G.. "Validation of Automated Systems - System Definition". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1992. No. 6. Vol 46. págs 156-160.
35. Agalloco J. "The Validation life Cycle". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1993. No. 3. Vol. 43. págs. 142-147.
36. DeSain C. "Master Method Validation Protocols" *Documentation Basic. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs. 75-78.
37. Hokason G. C.. "A Life Cycle Approach to the Validation of Analytical Methods during Pharmaceutical Product Development, Part I: The Initial Method Validation Process". *Pharmaceutical Technology*. 1994. No. 8. Vol. 18. págs. 118-130.
38. Hokason G. C.. "A Life Cycle Approach to the Validation of Analytical Methods during Pharmaceutical Product Development, Part II: Changes and the Need for Additional Validation". *Pharmaceutical Technology*. 1994. No. 12. Vol. 18. págs. 92-100.
39. Murthy K. S. , Bozzone S. y Maximos A. S.. "Process Validation of Solid Oral Dosage Forms". *Pharmaceutical Engineering*. 1996. No. 5. Vol. 16. págs. 42-58.
40. Lee K. R. y McAllister P. R. "Helping Analytical Scientists Apply Statistics". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1996. No. 9-10. Vol. 22. págs. 891-908.
41. Brittain H. G.. "Validation of Analytical Methodology. A detailed Look at How to Assure the Quality of Your Data". *Journal of Validation Technology*. 1997. No. 3. Vol. 3. págs. 225-280.
42. Neal Jr C.. "Validation 101 Back to the Basics. A Philosophical Overview". *Journal of Validation Technology*. 1997. No. 3. Vol. 3. págs. 281-283.
43. Nash R. A.. "Pharmaceutical Process Validation". Marcel Dekker. Second Edition, Revised and Expanded. 1993. págs. 252, 591 y 594.
44. DeSain C.. "Master Validation and Equipment Validation Protocols". *Documentation Basics. That Support Good Manufacturing Practices*. 1993. págs. 67-74.
45. Estes G. K. y Luttrell G. H.. "An Approach to Process Validation in a Multiproduct Pharmaceutical Plant". *Pharmaceutical Technology*. 1993.
46. Kieffer R.. "Validation, Risk - Benefit Analysis". *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 1995. No. 5. Vol. 49. págs 249-252.
47. Lanese J.. "A model Standard Operating Procedure for Validation". *Journal of Validation Technology*. 1995. No. 4. Vol. 1. págs. 60-77.

48. Maynard D. W., "Validation Master Planning". *PDA Journal of Parenteral Science and Technology*. 1993. No. 2. Vol. 47. págs. 84-88.
49. Budihandojo R., "Computerized System Validation: A Concept Approach in the Preparation of a Validation Plan Document". *Pharmaceutical Technology*. 1997. No. 2. Vol. 1. págs. 70-76.
50. Proyecto de norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993. "Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica". *Diario Oficial*. Viernes 24 de noviembre de 1995. págs. 15-81.
51. Norma oficial mexicana NOM-003-SCT2/1994. "Para el Transporte terrestre de materiales y residuos peligrosos. Características de las etiquetas de envases y embalajes destinadas al transporte de materiales y residuos peligrosos" *Diario oficial*. Lunes 21 de agosto de 1995. págs. 28-45.
52. "Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos (parte 1-B)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 1996. No. 5-6. Vol. 26. págs. 41-51.
53. "Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos (parte 3)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. No. 3. Vol. 27. págs. 38-47.
54. Wyn S., "Baseline™ Pharmaceutical Engineering Guides Up date. An Executive summary of the sterile manufacturing facilities draft and water and steam systems working document up date". *Pharmaceutical Engineering*. 1997. No 3. Vol. 17. págs. 44-62.
55. Hofmeister J. F., Schwener W. y Robison J. E., "Natural Lighting in the Pharmaceutical Manufacturing Environment". *Pharmaceutical Engineering*. 1997. No 3. Vol. 17. págs. 30-34.
56. Smith D. T., "A modern Approach to the Design and Construction of Clean Rooms for Pharmaceutical Operations". *The Chemical Engineers*. 1982. No. 38. págs. 182-184.
57. Proyecto de norma Oficial Mexicana NOM-100-SSA1-1994, Que establece las especificaciones sanitarias de instalaciones de laboratorio de control de calidad para la industria químico-farmacéutica. *Diario Oficial*. Miércoles 26 de julio de 1995.
58. Hume C. W., "The Ufaw Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals". UFAW. 4ª Edición. Londres. 1972. págs. 167-186.
59. Storh J. M., "Almacenamiento de Productos Inflamables para la Industria Química". *Ingeniería química*. 1981. No. 150. Vol. 13. págs. 65-71.
60. Kladko M., "Issues in Laboratory Design". *Pharmaceutical Engineering*. No. 2. Vol. 11. págs. 15-21
61. Willig S. H y Stoker J. R., "Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. A plan for Total Quality Control". Marcel Dekker. Four Edition, Revised and Expanded. 1997. págs 23-33.
62. "Administración de la Calidad y Elementos del Sistema de Calidad (ISO 9004) 2 parte". *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceutica*. 1995. No. 6. Vol. 25. págs 36-43.

63. Lhoest W. J.. "Desing and Selection of Pharmaceutical Production Equipment in the Scope of Modern Automated Plants - Parts I" *Pharmaceutical Engineering*. 1993. No. 2. Vol. 11. págs. 46-56.
64. Lachman L., Lieberman H. A. y Kang J. L.. " The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3 edición. USA. 1986. págs. 829-832.
65. Nicholas V. L. y Marc W.. "The Multimedia Adventura". Editorial The Kipi Bookshelf. 1993. pag. 135.
66. Blis J., Ogborn J., Boohan R., Briggs J., Brosman T., Brough D., Mellar H., Miller R., Nash C., Rodgers C. y Sakonidis B.. " Reasoning Supported by Computational Tools". *Computer Educ.* 1992. No. 1-3. Vol. 18. págs 1-9.
67. Forcheri P. y Molfino M. T.. "Designing a Knowledge - Based Learning Environment for Arithmetic Concepts". *Computer Educ.* 1991. No. 2. Vol. 16. págs. 143-151.
68. Bork A.. "El Ordenador en la Enseñanza Analisis y Prespectivas de Futuro". Editorial Gustavo Gili. 1986. págs. 245-266.
69. Marton P.. "La Concepción Pedagógica de los Sistemas de Aprendizaje Multimedia Interactivo". *Perfiles*. 1996. No. 7.
70. Riquelme G. A.. "Informatica y Metodos de Diseño de Productos Informaticos Computacionales". Tesis de Maestria en Ciencias en Metodología de la Ciencia. *Instituto Politecnico Nacional*. 1997. pág. 46.
71. Rivera P., Cervantes A. y Landois L.. "Multimedia, Textos, Animaciones, Sonido en computadoras personales". *Topicos de Investigación y Posgrado*. 1994. No. 4. Vol. 3. págs. 7-13.
72. Wolf H. "Sistemas Multimedia, ¿ Estamos listos para hacerlos parte de nuestra vida ? ". *Red*. 1994. No. 50. Año. 4. págs. 24-36.
73. Cruces L.. "Multimedia y Cognición" *Cognitivos*.
74. Alzat E. C.. "Computadoras en la Educación". Editorial Trillas. 1998. págs. 235-249.
75. Vaughan T.. "Todo el Poder de la Multimedia". Editorial Osborne. Segunda edición. 1994. págs. 390-396.