

13



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"CALIDAD EN LAS ORGANIZACIONES
(EMPRESAS E INSTITUCIONES DE PRODUCCION
Y DE SERVICIOS). CUMPLIMIENTO
DE LA NORMATIVIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA"**

29/01/2003

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
INGENIERA QUIMICA
P R E S E N T A :
SOFIA MOLINA REYES**

ASESOR: ING. JUAN DE LA CRUZ HERNANDEZ ZAMUDIO



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.

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MEXICO

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



Departamento de
Exámenes Profesionales

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

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

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Calidad en las Organizaciones (Empresas e Instituciones de Producción
y de Servicios). Cumplimiento de la Normatividad en la Industria Farmacéutica.

que presenta la pasante: Sofía Molina Reyes

con número de cuenta: 8102119-8 para obtener el título de :

Ingeniera Química

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de agosto de 2000.

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I y III</u>	<u>Ing. Juan de la Cruz Hernández Zamudio</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u>	<u>Ing. Juan Rafael Garibay Bermúdez</u>	<u>[Firma]</u>
<u>IV</u>	<u>Dr. Armando Aguilar Márquez</u>	<u>[Firma]</u>

AGRADECIMIENTOS

A Jehová:

por la oportunidad de la vida.

A Miguel:

por tu amor, tu comprensión, tu aguante y tu apoyo incondicional.

A Sofía Edissa y Moisés:

por su tiempo dado sin saber, por su apoyo, su ayuda y por motivar mi vida.

A mamá y papá:

Por enseñarme el camino, por su amor y ayuda desinteresada.

A Bety, Claudia y Jesu:

Por mostrarme la entrega por la vida desde tan diferentes ángulos y por estar cerca.

A la UNAM y todos sus profesores:

Por su lucha docente que contribuye a que seamos, más que profesionistas, seres humanos plenos.

ÍNDICE

	Pag.
Introducción	1
Capítulo I	
Historia de la industria farmacéutica	3
Capítulo II	
Normatividad nacional	9
Capítulo III	
Normatividad internacional	47
Capítulo IV	
ISO-9000	63
Capítulo V	
Comparación de las normatividades	74
Conclusiones	76
Apéndices	
Apéndice 1. Normas oficiales mexicanas	78
Apéndice 2. Normas mexicanas del sistema de calidad	79
Apéndice 3. Organigrama del área de calidad	80
Bibliografía	81

INTRODUCCIÓN

CALIDAD FARMACÉUTICA

Cuando una persona padece una enfermedad, el médico elige entre una gran variedad de medicamentos existentes, el más adecuado para ese problema específico. De esta forma obtenemos en la farmacia el medicamento que nos hará recobrar la salud, por lo cual es posible decir que la gran misión social de toda empresa farmacéutica es recuperar o mantener nuestra salud.

Las empresas farmacéuticas, con su actividad, logran que los medicamentos lleguen oportunamente al paciente que los necesita para:

- prevenir enfermedades,
- mantener o recuperar la salud o
- preservar la vida.

La importancia de lo antes dicho concluye en lo siguiente: la salud y la vida de los seres humanos dependen, en muchos casos, de un medicamento.

Las características que debe cubrir un medicamento para cumplir con su misión se pueden resumir en las siguientes:

- **Efectividad:** Que sirva para lo que fue diseñado.
- **Pureza:** Que esté libre de contaminantes.
- **Seguridad:** Que el consumidor no corra riesgos por otros efectos al administrárselos.
- **Estabilidad:** Que sus características se mantengan por un periodo de tiempo razonable y definido.

En base a éstas características fundamentales será posible definir la *CALIDAD* de los productos farmacéuticos.

Las personas involucradas directa o indirectamente con la manufactura de éstos productos tienen entonces una gran responsabilidad. Estas características tan peculiares que deben cubrirse imponen la necesidad de apegarse a una normatividad muy especial, comparando con otros giros industriales.

CAPÍTULO I

HISTORIA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

INICIOS. EMPLEO DE SUSTANCIAS NATURALES COMO FÁRMACOS.

La industria farmacéutica como tal surge a partir del siglo XIX, pero la necesidad y el conocimiento de los medicamentos se remonta a unos 50,000 años, en el periodo neolítico, del cual procede el hallazgo de restos de tipo humano a lado de hierbas medicinales, por lo que se supone que desde entonces, es decir, desde el inicio de la humanidad misma, existía la preocupación por recuperar o mejorar la salud, e incluso, conservar la vida.

En las primeras civilizaciones importantes de las que se tiene conocimiento, ésta preocupación fue manifiesta como una de las necesidades primordiales de la sociedad. En la antigua Mesopotamia, eran los altos funcionarios quienes se dedicaban a las actividades más importantes, incluyendo el cuidado de la salud; además hay vestigios de que dicha actividad estaba documentada y bien organizada. Prueba de ello son unas tablillas descubiertas en las cuales se encuentra un listado de 250 drogas de origen vegetal, 120 de origen mineral y 180 de otras fuentes.

En el antiguo Egipto, el sistema de medicina, ampliamente estudiado, era de una forma religiosa, mágica y empírica-racional. Prueba de ello es el Papiro de Ebers, descubierto en 1872, el cual es un compendio médico que contiene 811 prescripciones que a su vez citan aproximadamente 700 diferentes drogas.

Por su parte los hebreos, cuyas obras principales son la Biblia y el Talmud, dejan ver la existencia de la medicina herbolaria. Según el Diccionario Expositivo de Palabras del Nuevo Testamento, la palabra *far-ma-kí-a* significaba primariamente la utilización de medicina, fármacos, encantamientos, luego hechicería.

En la cultura China, los conocimientos de farmacia eran transmitidos oralmente en la familia hasta el tiempo de *Shen-nung*, quien escribió compilaciones llamadas *pen-ts'ao*, donde se incluían las bases botánicas de farmacia. Muchas farmacias en China contienen aún la medicina herbolaria tradicional. Han sido también los chinos de las primeras civilizaciones en emplear recursos marinos como fármacos.

De la India, existe una colección de poemas religiosos llamada "*Atharva Veda*", la cual contiene una sección terapéutica que tiene por nombre "*Kaya cikitsa*", en la cual se mencionan sustancias naturales con acción farmacológica.

De la misma forma, contribuciones cada vez más importantes que formarían las bases de la Industria Farmacéutica actual, los griegos y romanos de la antigüedad y posteriormente, la Edad Media, el Imperio Bizantino, el mundo dominado por los árabes, hasta llegar al renacimiento, tuvieron papeles destacados en éste proceso.

Es conocido que en la América prehispánica, los pueblos indígenas tenían preparados medicinales obtenidos de plantas y animales con un alto grado de resultados satisfactorios en cumplir su objetivo.

En la época colonial, la actividad expedicionaria española dirigida a América y potenciada por el Estado abarcó un periodo que transcurrió entre 1735 y 1808 y dió lugar

a un gran número de actuaciones dentro de disciplinas muy diversas, ya que la información reunida por cada una de ellas superaba habitualmente la finalidad inicial con que había sido organizada. El aprovechamiento práctico de los conocimientos adquiridos es una de las razones que impulsan esta actividad. Los estudios de botánica favorecieron el avance de la farmacopea.

A fines del siglo XVIII surgió en la Nueva España, a semejanza de algunos países europeos, la elaboración de los llamados "medicamentos secretos" , antecesores de las medicinas de patente. Los medicamentos secretos tenían un supuesto principio activo mezclado con otras sustancias, el proceso de fabricación lo conocía exclusivamente su creador. Los medicamentos secretos tenían nombres exóticos y raros o haciendo alusión a sus propiedades o virtudes.

QUÍMICA Y FARMACIA

En la antigüedad, la farmacia y la práctica médica generalmente estaban unidas, a veces bajo la dirección de sacerdotes, hombres y mujeres, que asistían también a los enfermos mediante el uso de ritos religiosos. En el mundo, muchas personas mantienen la estrecha asociación entre los fármacos y la medicina con la religión y la fe. La especialización se produjo por primera vez en el mundo civilizado que rodeaba Bagdad a principios del siglo IX. Ésta, se extendió a Europa de forma gradual como alquimia, que con el tiempo evolucionó hacia la química, a medida que los médicos empezaron a abandonar las creencias indemostrables en el mundo físico. Muchas veces los médicos preparaban y prescribían medicamentos; algunos farmacéuticos no sólo preparaban prescripciones sino que además fabricaban grandes volúmenes para su comercialización. La distinción entre el farmacéutico como fabricante de medicamentos

y el médico como terapeuta no obtuvo la aceptación general hasta bien avanzado el siglo XIX.

La farmacia moderna comprende remedios complejos que difieren mucho de los elixires, brebajes, y polvos descritos en la *Farmacopea de Londres* (1618) y en la *Farmacopea de París* (1639). La mayoría de los países con un sistema sanitario regulado preparan un compendio, o formulario, de los fármacos y fórmulas autorizados.

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La industria farmacéutica surgió a partir de una serie de actividades diversas relacionadas con la obtención de sustancias utilizadas en medicina. A principios del siglo XIX, los boticarios, químicos o los propietarios de herbolarios obtenían partes secas de diversas plantas, recogidas localmente o en otros continentes. Estas últimas se compraban a los especieros, que fundamentalmente importaban especias, pero como negocio secundario también comerciaban con productos utilizados con fines medicinales, entre ellos el opio de Persia o la ipecacuana y la corteza de quina de Sudamérica. Los productos químicos sencillos y los minerales se adquirían a comerciantes de aceites, gomas y encurtidos.

Los boticarios y químicos fabricaban diversos preparados con estas sustancias, como extractos, tinturas, mezclas, lociones, pomadas o píldoras. Algunos profesionales confeccionaban mayor cantidad de preparados de la que necesitaban para su propio uso y los vendían a granel a sus colegas.

Algunas medicinas, como las preparadas a partir de la quina, de la belladona, de la digital, del cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*) o del opio (látex seco de la

adormidera *Papaver somniferum*), eran realmente útiles, pero su actividad presentaba variaciones considerables. En 1820, el químico francés Joseph Pelletier preparó el alcaloide activo de la corteza de quina y lo llamó quinina. Después de ese logro aisló varios alcaloides más, entre ellos la atropina (obtenida de la belladona) o la estricnina (obtenida de la nuez vómica).

Su trabajo y el de otros investigadores hizo posible normalizar varias medicinas y extraer de forma comercial sus principios activos. Una de las primeras empresas que extrajo alcaloides puros en cantidades comerciales fue la farmacia de T.H. Smith Ltd. en Edimburgo, Escocia. Pronto los detalles de las pruebas químicas fueron difundidos en las farmacopeas, lo que obligó a los fabricantes a establecer sus propios laboratorios.

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA MODERNA

Las compañías farmacéuticas fueron creadas en diferentes países por empresarios o profesionales, en su mayoría antes de la II Guerra Mundial. Allen & Hambury y Wellcome, de Londres, Merck, de Darmstadt (Alemania), y las empresas estadounidenses Parke Davis, Warner Lambert y SmithKline & French fueron fundadas por farmacéuticos. La farmacia de Edimburgo que produjo el cloroformo utilizado por James Young Simpson para asistir en el parto a la reina Victoria también se convirtió en una importante empresa de suministro de fármacos. Algunas compañías surgieron a raíz de los comienzos de la industria química, como por ejemplo Zeneca en el Reino Unido, Rhône-Poulenc en Francia, Bayer y Hoechst en Alemania o Ciba-Geigy y Hoffmann-La Roche en Suiza. La belga Janssen, la estadounidense Squibb y la francesa Roussel fueron fundadas por profesionales de la medicina.

Las nuevas técnicas, la fabricación de moléculas más complicadas y el uso de aparatos cada vez más caros han aumentado enormemente los costos. Estas dificultades se ven incrementadas por la presión para reducir los precios del sector, ante la preocupación de los gobiernos por el envejecimiento de la población y el consiguiente aumento de los gastos sanitarios, que suponen una proporción cada vez mayor de los presupuestos estatales.

Las realidades económicas del mercado farmacéutico – incluyendo la competencia continua entre compañías de Europa, Japón y América y el continuo incremento de los costos de investigación - ha dado lugar a una serie de uniones y fusiones. Una de las más tempranas de dichas uniones fue, en 1953, de Merck & Company, una firma química que suministra productos a la industria farmacéutica y Sharp & Dohme, Inc., la mayor compañía farmacéutica en ese tiempo. En 1970 la Warner-Lambert Pharmaceutical Company, la cual era ya el resultado de una fusión en 1955, adquirió Park, Davis & Company. Su fusión obtuvo un capital de más de un billon de dólares y se tuvieron instalaciones en 47 ciudades y 12 de los mejores centros de investigación en cinco ciudades.

En otra fusión en 1970, dos gigantes farmacéuticas suizas, Ciba Ltd. y J.R. Geigy juntaron sus fuerzas para formar Ciba-Geigy Ltd. En 1974, Hoechst AG de Alemania se hizo accionista mayoritario en la compañía francesa de drogas Roussel Uclaf S.A. por lo que crearon Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, uno de los más grandes titanes internacionales. A partir de entonces, otras compañías siguieron su ejemplo: la E. I. Du Pont de Nemours Company adquirió Endo Laboratories; William H. Rorer Inc. adquirió la división farmacéutica de Revlon Inc. y posteriormente fué adquirida por Rhône Poulenc; la lista de fusiones hasta hoy sería exhaustiva.

CAPITULO II

NORMATIVIDAD NACIONAL

INICIOS

Desde la formación de la CIPAM (Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura), en 1986, se publicaron las "Guías de Prácticas Adecuadas de Manufactura" basándose en la "Guía para efectuar prácticas correctas de manufactura en la Industria Farmacéutica" que salió a la luz en 1983.

Estos son los primeros documentos que han servido como base para formalizar los requerimientos de una normatividad en la industria farmacéutica.

En noviembre de 1995 se publicó, en el Diario Oficial, el Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 de Buenas Prácticas de Fabricación. Actualmente se encuentra vigente a partir del 31 de julio de 1998 la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 "Buenas Prácticas de Fabricación" para establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Por otra parte, en nuestro país, existe ya un Proyecto de Norma Oficial para la regulación de la industria dedicada a la elaboración de fármacos (sustancias naturales, sintéticas o biotecnológicas que tengan alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades químicas, físicas o acciones biológicas, que *no* se

presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento) emitido el 16 de diciembre de 1998.

Dicho Proyecto es la NOM-164-SSA1-1998, Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos, en el cual se asumen en esencia los mismos puntos básicos de la norma 059.

REVISIÓN DE LA NOM-059-SSA1-1993

Existen realmente varios recursos o herramientas para lograr la calidad de los medicamentos, sin embargo, el recurso que ha demostrado tener más utilidad y confiabilidad es, sin duda, el empleo de las Buenas Prácticas de Fabricación. Las BPF's son una herramienta vital, funcional y al mismo tiempo legal, para que el productor de medicamentos pueda cumplir con su importante misión social.

Esta herramienta ha sido probada y ha demostrado ser un recurso extremadamente útil para la elaboración de medicamentos con calidad. Por ello, toda empresa farmacéutica las utiliza.

Las Buenas Prácticas de Fabricación nos marcan el sendero correcto por el que debe guiarse la elaboración de medicamentos con calidad, a toda prueba.

Debe entenderse que la Buenas Prácticas de Fabricación son una serie de principios, normas, actividades y reglas básicas que nos definen la manera correcta de fabricar y manejar los productos, controlando la producción y las actividades anteriores y posteriores a la misma, para que éste tenga la CALIDAD deseada y requerida.

En esencia, las Buenas Prácticas de Fabricación nos ayudan a evitar confusiones, errores, contaminación, mezclas y defectos. Son un recurso probado para obtener productos con CALIDAD.

La NOM-059-SSA1-1993 es de carácter obligatorio en México para la industria dedicada a la fabricación de medicamentos y/o productos biológicos. Su estructura general es similar a la de cualquier otra Norma Oficial Mexicana y es como sigue:

- Consideraciones del Proyecto de Norma, revisiones y emisión formal de la Norma.
- Prefacio. Que incluye las Instituciones y Organismos que colaboraron en la elaboración del documento.
- Índice. La distribución del cuerpo de la Norma es:
 - 1.-Introducción.
 - 2.-Objetivo y campo de aplicación.
 - 3.-Referencias
 - 4.-Definiciones
 - 5.-Símbolos y abreviaturas
 - 6.-Organización de un establecimiento
 - 7.-Personal
 - 8.-Documentación legal y técnica
 - 9.-Diseño y construcción del establecimiento
 - 10.-Control de la fabricación
 - 11.-Equipo de fabricación
 - 12.-Destrucción y disposición final de residuos
 - 13.-Concordancia con normas Internacionales y mexicanas

14.-Bibliografía

15.-Observancia de la norma

16.-Anexos

-Clasificación de áreas

17.-Vigencia

1.- En la introducción se especifica que la Secretaría de Salud ejercerá el control sanitario de los establecimientos empleando como marco de referencia la presente norma. Significa que los representantes de la secretaría de salud (auditores) emplean ésta norma para realizar las verificaciones de los establecimientos.

2.- La norma establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país.

3.- Se sugiere la consulta de la NOM-028-STPS-1994 de servicios generales que trata acerca de especificaciones de tuberías y códigos de colores.

4.- Para familiarizarse mejor con el lenguaje de la presente norma es necesario dar las siguientes definiciones:

- Acabado sanitario: es el terminado que se les da a las áreas de manufactura con la finalidad de evitar la acumulación de partículas y facilitar su limpieza.
- Acondicionamiento: son las operaciones por las que un producto a granel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado.
- Area: cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

- Area aséptica: zona comprendida dentro de una area limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites preestablecidos.
- Area crítica aséptica: zona dentro del area aséptica en la cual el producto, los recipientes y/o los dispositivos de cierre esterilizado, están expuestos al medio ambiente.
- Area limpia: Area diseñada, construida y mantenida con el objeto de mantener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.
- Aseguramiento de calidad: Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.
- Biocarga: concentración de Unidades Formadoras de Colonias presentes en un elemento determinado.
- Bioterio: Area especializada en el mantenimiento, control y/o reproducción de diversas especies de animales destinadas a pruebas de laboratorio.
- Buenas prácticas de fabricación: conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.
- Calidad: Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.
- Calificación: Evaluación de las características de los elementos del proceso.
- Calibración: Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los

valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

- Contaminación cruzada: Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables procedentes de otros procesos de fabricación.
- Retención temporal: Retención que se hace con el fin de verificar si los productos, materias primas o materiales de acondicionamiento, se encuentran dentro de las especificaciones establecidas y la regulación correspondiente.
- Documento maestro: Documento autorizado que contiene la información para controlar las operaciones, proceso y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.
- Envase primario: Es el que está en contacto directo con el producto.
- Envase secundario: Envase dentro del cual se coloca el envase primario.
- Expediente legal: Conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y cumple con las normas vigentes de la Secretaría de Salud.
- Expediente maestro: Conjunto de documentos que proporcionan la información necesaria para la fabricación de un medicamento.
- Fármaco: Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.
- Inactivación: acción de transformar la actividad química/biológica de los residuos medicamentosos inutilizándolos para su uso farmacéutico..
- Lote: Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

- **Materia prima:** Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos.
- **Medicamento:** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.
- **Número de lote:** Combinación alfanumérica que identifica específicamente a un lote.
- **Orden de producción:** Copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones de la producción de un lote de medicamento.
- **Orden de acondicionamiento:** Copia de la fórmula maestra de acondicionamiento a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para el acondicionamiento de un lote de medicamento.
- **Partículas viables:** Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.
- **Procedimiento normalizado de operación:** Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.
- **Producto a granel:** Producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en un producto terminado.
- **Producto intermedio:** Material parcialmente procesado que será sometido a etapas posteriores de producción antes de convertirse en producto a granel.
- **Producto terminado:** Medicamento en su presentación final.

- **Pureza:** Grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel están exentos de materiales extraños.
- **Rastreabilidad:** Capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad por medio de registros de identificación.
- **Rendimiento final:** Cantidad de producto terminado obtenido al final del proceso de fabricación.
- **Rendimiento teórico:** Cantidad de producto que será obtenida através de un proceso.
- **Sistemas críticos:** Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.
- **Surtido:** Entrega de materias primas, producto intermedio, producto a granel y/o materiales.
- **Retiro del producto farmacéutico:** Acción de recoger un producto del mercado.
- **Validación:** Es la evidencia documentada que demuestra que através de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

5.- Las abreviaturas empleadas en la norma son:

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
DGIS	Dirección General de Insumos para la Salud
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
LNSP	Laboratorio Nacional de Salud Pública
NOM	Norma Oficial Mexicana
LGS	Ley General de Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud

PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
SEMARNAP	Secretaría de Medio Ambiente Recursos Naturales y Pesca
SSA	Secretaría de Salud
UFC	Unidades Formadoras de Colonias

6.- La organización de un establecimiento se define como sigue:

6.1 El establecimiento debe contar con una organización interna acorde con el tamaño de la empresa y los productos que fabrica.

6.2 Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que el encargado de producción y el del área de calidad no reporten el uno al otro.

6.3 El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico del área técnica o reportar directamente a ésta posición o al puesto más alto del establecimiento.

6.4 Debe existir un número suficiente de auxiliares de responsable y supervisores de área para cubrir y supervisar las funciones operativas dentro del horario de trabajo.

6.5 Los encargados de la áreas de producción y calidad, deben tener como mínimo de estudios de licenciatura en el área farmacéutica o química, así como título y cédula profesionales.

6.6 El responsable del área de producción se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la LGS y al Reglamento de Insumos para la Salud:

6.6.1 Que los productos se fabriquen dentro de especificaciones, de acuerdo con las BPF, PNO y documentos autorizados.

6.6.2 Que las áreas, equipos y sistemas críticos cumplan con lo indicado en la presente norma.

6.6.3 Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.

6.7.- El responsable del área de calidad se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades del responsable sanitario de la misma forma que el encargado de producción.

6.7.1 Las aprobaciones y rechazos de todos los componentes utilizados en la fabricación de los productos terminados.

6.7.2 Que todos los análisis se realicen conforme a las buenas prácticas de laboratorio.

6.7.3 Que se cumpla con todos PNO's relacionados a la función de calidad.

6.7.4 Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.

6.7.5 La asignación de fechas de reanálisis a las materias primas y fechas de caducidad a los productos y reactivos.

6.7.6 Que la documentación relativa a la fabricación y control de los lotes producidos se conserve.

6.7.7 Que por cada queja se realicen las investigaciones correspondientes y asegurarse de que se implementen las acciones correctivas necesarias, si procede.

6.7.8 La evaluación de proveedores.

7.- Personal

7.1 Las obligaciones y responsabilidades del personal deben establecerse por escrito.

7.2 Debe existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas en lo referente a PNO's. Éste programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización.

7.3 El personal debe portar ropa limpia y confortable y el equipo de protección, diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos de salud ocupacional.

7.3.1 Los requerimientos de indumentaria para cada área de fabricación deben de estar definidos por escrito.

7.3.2 Se debe contar con un PNO de lavado de indumentaria.

7.3.3 En caso de usar indumentaria desechable se debe contar con un PNO para su disposición final.

7.4 El personal de nuevo ingreso debe pasar un exámen médico.

7.5 Se debe hacer periódicamente un exámen médico a todo el personal de las áreas de fabricación, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo.

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

7.7 Si la gente tiene que salir de la planta, debe cambiarse la ropa de trabajo para volvérsela a poner al momento de reingresar al área de fabricación correspondiente.

7.8 El personal debe cumplir con los PNO's para cada área de fabricación.

7.9 El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de producción.

8.- Documentación legal y técnica.

8.1 Aspectos generales.

8.1.1 Todos los documentos deben ser escritos en español, impresos en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión.

8.1.2 Los documentos deben ser emitidos através de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción.

8.1.3 La documentación se debe archivar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso.

8.1.4 Todos los documentos maestros deben incluir: título, tipo de documento, paginación fecha de emisión, nombre, firma y posición dentro de la empresa de las personas que elaboraron, revisaron y autorizaron el documento.

8.1.5 Los originales de los documentos maestros que presenten modificaciones, se retendrán durante 5 años, después de su cancelación o sustitución.

8.1.6 Debe existir un sistema que permita la revisión, distribución y cualquier modificación o cancelación de un documento maestro. Dicho sistema debe incluir instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos actualizados y el retiro de los obsoletos.

8.1.7 Los documentos destinados al registro de datos durante el proceso deben ser diseñados con suficiente espacio para los datos que habrán de registrarse.

8.1.8 La conservación de los registros de producción, acondicionamiento, control y distribución de los lotes elaborados, debe ser de un año después de la fecha de caducidad del producto.

8.2 El establecimiento debe de contar como mínimo con los siguientes documentos:

8.2.1 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento expedido por la SSA, según sea el caso.

8.2.2 Constancia del aviso del responsable sanitario.

8.2.3 Registro en el padrón ante la SECOFI.

8.2.4 Organigrama del establecimiento, indicando los puestos clave y las personas que los ocupan.

8.2.5 Edición vigente de la FEUM, así como los suplementos correspondientes.

8.2.6 Relación de los documentos registrados.

8.2.7 Expediente legal de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos como mínimo:

8.2.7.1 Original del oficio de otorgamiento de registro emitido por la SSA.

8.2.7.2 Original de oficios de aprobación o rechazos a modificaciones que haya tenido el producto, emitidos por la SSA.

8.2.7.3 Proyectos de marbete para envases primarios, secundarios y etiquetas autorizados por el departamento técnico de la SSA, para todas las presentaciones expresadas en el oficio de registro.

8.2.7.4 Cualquier otro oficio emitido por la SSA, con relación al producto.

8.2.8 Libro de control de estupefacientes y psicotrópicos, en su caso.

8.3 El establecimiento debe contar como mínimo, con los siguientes documentos técnicos:

8.3.1 Planos actualizados del establecimiento, entre los cuales se deben incluir los de los sistemas críticos.

8.3.2 Relación del equipo de producción.

8.3.3 Relación de equipos e instrumentos analíticos.

8.3.4 El expediente maestro de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos:

8.3.4.1 Información sometida para la obtención del registro.

8.3.4.2 Información sometida para la solicitud de modificaciones a las condiciones originales del registro del producto.

8.3.4.3 Fórmula cuali-cuantitativa.

8.3.5 Orden maestra de producción para cada tamaño del lote, la cual debe incluir:

- 8.3.5.1 Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.
- 8.3.5.2 Relación completa de los componentes que intervienen en la elaboración del medicamento, aparezcan o no en el producto terminado, incluyendo clave, nombre y cantidad.
- 8.3.5.3 Instrucciones completas para la elaboración del producto, detallando equipo principal, parámetros críticos y precauciones a seguir.
- 8.3.5.4 Indicación de los rendimientos máximos y mínimos, tanto en etapas intermedias, como al final del proceso.
- 8.3.6 Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, y de acuerdo con el equipo de acondicionamiento, la cual debe contener la siguiente información:
 - 8.3.6.1 Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.
 - 8.3.6.2 Relación completa de los materiales de acondicionamiento para cada presentación, incluyendo clave, nombre y cantidad.
 - 8.3.6.3 Instrucciones detalladas para el proceso de acondicionamiento.
- 8.3.7 Especificaciones de producto.
- 8.3.8 Método analítico para el producto.
- 8.3.9 Especificaciones de las materias primas, o referencia de las mismas utilizadas en el establecimiento.
- 8.3.10 Descripción de la presentación o presentaciones del producto y envase primario y secundario.
- 8.3.11 Especificaciones del material de acondicionamiento.
- 8.3.12 PNO para limpieza y operación de los equipos utilizados en la fabricación de los productos.
- 8.3.13 PNO's para la limpieza de las áreas de fabricación.

8.3.14 PNO's para las operaciones relacionadas con los sistemas críticos.

8.4 Se debe contar con el expediente de cada lote elaborado, el cual debe contar como mínimo con:

8.4.1 Orden de producción de cada lote elaborado, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fue fabricado e inspeccionado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el expediente maestro.

8.4.2 Orden de acondicionamiento, mediante la cual pueda comprobarse que el producto que el producto fue revisado, identificado y acondicionado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones del expediente maestro.

8.4.3 Reportes analíticos del producto en sus distintas etapas.

8.5 Se debe contar con los registros de resultados analíticos de materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado, así como la documentación que avale los resultados del laboratorio de control conforme a las buenas prácticas de laboratorio.

8.6 Se debe contar con los registros de distribución que contengan como mínimo la siguiente información para cada lote de producto distribuido:

8.6.1 Nombre del producto

8.6.2 Presentación

8.6.3 Número de lote

8.6.4 Identificación del cliente o receptor

8.6.5 Cantidad enviada

8.6.6 Fecha de envío y recibo

8.7 Deben existir registros de quejas, que contengan toda la información relacionada con:

8.7.1 El motivo

8.7.2 La revisión de las muestras y los datos de la misma

8.7.3 Los resultados de las investigaciones realizadas para cada una.

8.7.4 La determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas, así como el seguimiento respectivo, sobre la implementación de las mismas.

8.7.5 Determinación de la responsabilidad.

8.8 Deben existir registros de devoluciones, que contengan la siguiente información como mínimo para cada una:

8.8.1 Nombre del producto y presentación.

8.8.2 Cantidad devuelta.

8.8.3 Nombre y localización de quien devuelve.

8.8.4 Causa y dictamen técnico de la devolución.

8.8.5 Destino del producto y autorizaciones correspondientes.

9.- Diseño y construcción del un establecimiento.

9.1 El establecimiento debe estar localizado, diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su construcción y distribución deben asegurar la protección de los productos contra contaminación.

9.1.1 Debe colocarse en la entrada de la empresa, en la fachada, un rótulo donde se indique el nombre y la clasificación del establecimiento, y otro donde indique el nombre y el número de autorización de responsable, el número de cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.

9.1.2 Debe permitir la seguridad y el acceso controlado del personal de las áreas de producción, almacenes y control de calidad.

9.1.3 Debe existir un área de recepción y distribución que garantice la conservación de la calidad de los insumos y productos.

9.1.4 Las actividades de conservación deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación del producto.

9.1.5 Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben ser usadas como vías de acceso para el personal.

9.1.6 Debe contar con sistemas de descarga de aguas residuales. El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial.

9.2 Las dimensiones de las diferentes áreas deben ser en función de la capacidad de producción, de la diversidad de productos y tipo de operaciones a las que se destine cada una.

9.2.1 Se debe contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción para efectuar los procesos de fabricación correspondientes, así como permitir un flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos y procesos, y garantice su seguridad y eficiencia.

9.3 Las superficies interiores de las áreas de producción deben contar con acabados sanitarios.

9.4 Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción deben encontrarse ocultas o fuera de éstas. Su ubicación y diseño debe ser tal, que permita su mantenimiento.

9.4.1 Las áreas deben estar iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran, con control de aire, polvo, temperatura y humedad.

9.4.2 Los sistemas de ventilación y extracción de aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan el ingreso de contaminantes externos.

9.4.3 Las lámparas del área de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza. Deben contar con cubierta protectora lisa.

9.5 Las áreas de producción, acondicionamiento, y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos virales, biológicos microbianos y otros considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, deben ser completamente independientes.

9.6 Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deben encontrarse aisladas de las áreas de fabricación.

9.7 Los almacenes deben tener la capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación de materia prima, materiales y productos.

9.8 Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no deben perjudicar al operador ni al producto, directa o indirectamente.

9.9 Las presiones diferenciales de aire de las áreas de producción, deben estar balanceadas de tal forma que eviten cualquier tipo de contaminación.

9.10 Las áreas de producción deben contar con indicadores de presión diferencial.

9.11 Los pasillos internos de los módulos de producción deben contar con aire filtrado.

9.12 Las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de polvos colectados.

9.13 El diseño de los sistemas de extracción debe ser tal que evite una potencial contaminación cruzada.

9.14 Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994 "para servicios generales".

9.15 Si los drenajes están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, deben tener una trampa o algún dispositivo que evite la contaminación.

9.16 Cuando se requiera tener un canal, éste debe ser de fácil limpieza y sanitización.

9.17 Debe existir un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento, que facilite el flujo de personal, materiales y productos.

9.18 El laboratorio de control de calidad debe estar físicamente separado de las áreas de producción y almacenes, contar con espacio e instalaciones para las pruebas y análisis que se realicen, existir separación física entre las áreas de análisis, instrumentos de medición, área de reactivos y pruebas microbiológicas.

9.19 Se debe contar con un área específica para las muestras de retención de los productos fabricados.

9.20 Las áreas dedicadas 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 de: ventilación, agua caliente y fría, lavabos, mingitorios e inodoros.

9.21 En caso de contar con comedor éste debe estar separado de las áreas de fabricación.

9.22 Se debe contar con un área específica para el taller de mantenimiento separada de las otras áreas de fabricación.

9.23 Se debe contar con un área destinada al servicio médico, separada físicamente de las áreas de fabricación.

10 – Control de la Fabricación.

10.1 Generalidades.

10.1.1 El manejo de la materia prima, materiales de acondicionamiento y productos debe seguir procedimientos e instrucciones escritas.

10.1.1.1 Debe contarse con un PNO para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria vigente.

10.1.2 Productos intermedios y productos a granel adquiridos como tales deben ser manejados como si fueran materias primas.

10.1.3 En el manejo de materias primas y productos secos deben tomarse precauciones para controlar la generación y dispersión de polvos.

10.1.4 Al inicio y durante el proceso las materias primas, materiales de acondicionamiento, envases con producto a granel, equipos y áreas utilizadas, deben identificarse indicando el producto que se está elaborando, el número de lote y cuando proceda, la fase de producción.

10.1.5 Las etiquetas de identificación de los envases, equipos o áreas, deben ser claras, inequívocas y de un formato aprobado.

10.1.6 El acceso a las áreas de fabricación queda limitado al personal autorizado.

10.1.7 Los PNO's deben estar accesibles al personal involucrado.

10.1.8 El muestreo para el control del proceso debe efectuarse en base a los PNO's.

10.1.9 El producto terminado en su empaque final se considera en retención temporal hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por control de calidad para su distribución.

10.1.10 Se debe contar con los registros de humedad y temperatura, los cuales demuestren que las condiciones son adecuadas para el almacenamiento de las materias primas, material de acondicionamiento y productos.

10.1.11 En caso de que se requiera un mantenimiento correctivo de equipo durante la producción deben establecerse PNO's para evitar la contaminación del producto.

10.2 Control de adquisición y recepción de materias primas y material de acondicionamiento.

10.2.1 Adquisición.

10.2.1.1 Las materias primas y material de acondicionamiento deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el sistema de control de calidad interno.

10.2.1.2 Debe realizarse en base a las especificaciones internas.

10.2.2 Recepción.

10.2.2.1 Al recibir cualquier envío, se debe verificar que los recipientes se encuentren identificados (nombre, cantidad y número de lote o equivalente), cerrados, que no presenten deterioro y que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura.

10.2.2.2 Al recibir cada lote de materia prima o material de acondicionamiento se debe asignar un número de lote interno.

10.2.2.3 Los recipientes se deben colocar sobre tarimas o anaqueles de tal manera que se facilite su limpieza, inspección y manejo.

10.3 Control del almacenamiento de materias primas, material de acondicionamiento y producto.

10.3.1 Debe realizarse de acuerdo con lo establecido en PNO's que consideren la clara identificación y separación por medios físicos o sistemas de control.

10.3.2 Debe realizarse utilizando equipo que esté de acuerdo con sus características.

10.3.3 Se debe contar con PNO's para la limpieza y mantenimiento de los almacenes.

10.3.4 Se debe contar con un PNO basado en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS).

10.3.5 Las materias primas, materiales de acondicionamiento y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse sobre tarimas.

10.3.6 Las materias primas y los materiales de acondicionamiento deben muestrearse de acuerdo con el PNO correspondiente, analizarse y dictaminarse antes de su uso. Los envases muestreados deben indicarlo en su identificación.

10.3.7 Las materias primas y materiales de acondicionamiento cuya vigencia de aprobación se ha terminado, deben ponerse en detención temporal, para su reanálisis y/o disposición final.

10.3.8 Las materias primas, material de acondicionamiento o productos rechazados deben ser identificados como tales y trasladados a un área específica delimitada, para evitar su uso en cualquier proceso productivo. Deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados, según dictamen, lo que debe quedar registrado.

10.3.9 Se debe contar con un programa para el control y erradicación de fauna nociva.

10.4 Preparación y surtido de materias primas y material de acondicionamiento.

10.4.1 Deben existir PNO's que especifiquen como mínimo:

10.4.1.1 Que el manejo se realice solo por personal autorizado.

10.4.1.2 Que se asegure que son medidos, pesados y/o contados con exactitud. Éstas operaciones deben ser verificadas y registradas por una segunda persona.

10.4.1.3 Medidas para evitar la contaminación cruzada.

10.4.1.4 El tipo de indumentaria que debe llevar el personal en función de las características de la materia prima y del área.

10.4.1.5 Que el surtido sea verificado y ambas operaciones registradas.

10.4.1.6 Que cada envase de materias primas o paquetes de material de acondicionamiento esté identificado con nombre, cantidad, lote interno, y nombre y lote del producto en que será utilizado.

10.4.1.7 Que se cancele la identificación y se controle la disposición posterior de los envases vacíos.

10.4.2 Las materias primas y materiales de acondicionamiento preparados para la producción y/o acondicionamiento deben mantenerse en un área destinada para ello, separados por lote de producto.

10.4.3 Los registros de inventario deben llevarse de tal manera que permitan la conciliación y rastreabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas. En caso de existir discrepancias fuera de los límites establecidos, se debe emitir un reporte.

10.5 Control de la producción.

10.5.1 Consideraciones generales.

10.5.1.1 Cada lote de producto se debe controlar mediante la orden de producción verificada por personal autorizado.

10.5.1.2 Cuando se requiera efectuar ajustes de la cantidad a surtir en función de la potencia de las materias primas, debe calcularse y verificarse por personal autorizado y quedar documentado en la orden de producción.

10.5.1.3 La recepción de los materiales la debe realizar personal autorizado, quien después de verificar firmará en la orden.

10.5.1.4 La orden de producción correspondiente debe estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante la producción.

10.5.1.5 El área de trabajo debe estar libre de materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.

10.5.1.6 Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa verificación y documentación de que el equipo y las áreas están limpios e identificados de acuerdo con el PNO correspondiente.

10.5.1.7 El encargado de proceso debe verificar que el personal que intervenga en la producción use la indumentaria y los equipos de seguridad, de acuerdo con el PNO correspondiente.

10.5.1.8 Las operaciones deben realizarse de acuerdo con la orden de producción y registrarse en la misma en el momento de llevarse a cabo.

10.5.1.9 La orden de producción debe indicar las operaciones que deben ser supervisadas.

10.5.1.10 La orden de producción debe precisar los parámetros y controles del proceso que sean requeridos.

10.5.1.11 Los resultados de las pruebas y/o análisis realizados durante el proceso deben registrarse en la orden de producción o anexarse.

10.5.1.12 Los encargados de producción y de calidad deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de producción y definir las acciones conducentes.

10.5.1.13 El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites, en caso de excederles se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma en la orden de producción.

10.5.1.14 Deben existir PNO's que garanticen la separación e identificación de los productos.

10.5.1.15 Deben realizarse controles durante el proceso que garanticen que el producto permanece dentro de especificaciones.

10.5.1.16 Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; solo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).

10.5.2 Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.

10.5.2.1 Los equipos en que se generen polvos, deben estar provistos de sistemas de extracción eficientes y situados e instalados de forma que se evite contaminación cruzada, en cubículos físicamente separados, a menos que todos sean utilizados para fabricar el mismo lote de producto.

10.5.2.2 La disposición de los polvos colectados debe realizarse en base a PNO's y conforme a lo que establezcan las disposiciones aplicables. La limpieza de los colectores debe llevarse a cabo de acuerdo con el PNO correspondiente.

10.5.2.3 Debe contarse con un control que evite contaminación cruzada en las mangas y filtros de los secadores de lecho fluidizado. Para productos en que este control no sea suficiente, se debe emplear un juego de mangas y/o filtros exclusivos por producto.

10.5.2.4 Se debe contar con un registro del uso e inspección de tamices, dosificadores, punzones y matrices para detectar el momento en que no cumplen con las especificaciones.

10.5.2.5 Las cápsulas de gelatina dura vacías, deben ser consideradas como una materia prima.

10.5.2.6 Control de producción de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles.

10.5.2.6.1 El área de producción debe contar con suficientes tanques y marmitas de preparación con tapa y cuando se requiera, enchaquetados y con sistemas de aplicación.

10.5.2.6.2 Los tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas deben ser diseñados, contruidos e instalados de forma que puedan limpiarse y sanitizarse fácilmente.

10.5.2.6.3 Se debe contar con tomas identificadas de agua purificada.

10.5.2.6.4 Después de sanitizar los sistemas de agua por medios químicos debe seguirse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente sanitizante ha sido eliminado.

10.5.2.6.5 Las líneas de conducción por las que se transfieran materias primas o productos deben ser de un material inerte que no contamine y estar identificadas.

10.5.2.6.6 Se debe garantizar la homogeneidad del producto durante las distintas fases del proceso.

10.5.2.6.7 Cuando el producto no se envase inmediatamente, se deben especificar sus condiciones, y periodo máximo de almacenamiento.

10.5.2.6.8 Se deben mantener registros de las temperaturas de proceso en las etapas críticas del mismo.

10.5.2.6.9 Se deben llevar gráficas de control de peso o volumen durante el proceso de llenado y anexarlas a la orden de producción.

10.5.3 Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.

10.5.3.1 Las áreas, el personal y el producto así como los materiales que ingresen o salgan deben cumplir con los PNO's correspondientes a fin de evitar contaminación.

10.5.3.2 Las áreas limpias deben mantenerse con el grado de limpieza que corresponde a su clasificación, recibiendo aire que haya pasado a través de filtros con el grado de eficiencia establecido en el diseño y construcción.

10.5.3.3 Las diversas operaciones de preparación de materiales y productos, llenado y esterilización, deben realizarse en zonas separadas dentro del área limpia.

10.5.3.4 Para productos que se procesen por técnica de llenado aséptico debe cumplirse con los parámetros que se establezcan en un protocolo de prueba de simulación de proceso.

10.5.3.5 Los procesos de esterilización deben estar validados.

10.5.3.6 En las áreas limpias debe estar presente el mínimo de personas necesarias, esto es especialmente importante en los procesos asépticos, en cuyo caso y en la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior.

10.5.3.7 El personal empleado en éstas áreas (incluyendo el de limpieza y el de mantenimiento) debe recibir capacitación en: conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas, reglas de higiene y otros temas específicos para productos estériles.

10.5.3.8 El material y diseño de la ropa debe ser confortable y generar el mínimo de partículas. La utilizada en el área aséptica debe ser previamente esterilizada.

10.5.3.9 El sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros de diseño (flujo, velocidad, diferenciales de presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura, biocarga y ruido).

10.5.3.10 Se debe contar con indicadores y/o alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire, para tomar las medidas necesarias.

10.5.3.11 El equipo, los sistemas de aire, agua y esterilización deben ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada.

10.5.3.12 Deben tomarse en cuenta los resultados del control ambiental durante las operaciones asépticas para dictaminar un lote como complemento al resultado analítico final.

10.5.3.13 Deben existir PNO's que establezcan el tiempo límite entre la esterilización y la utilización de los materiales, la preparación y la esterilización/llenado de producto, la recolección de agua grado inyectable y su uso, el inicio y término del llenado y el tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas involucradas.

10.5.3.14 Después del llenado, los productos parenterales deben inspeccionarse para la detección de partículas y otros defectos de acuerdo con un PNO.

10.5.3.15 Los operarios que realicen la inspección para el control de partículas de productos estériles deben someterse a controles periódicos de agudeza visual.

10.5.3.16 Se debe realizar la prueba de hermeticidad a los productos parenterales de acuerdo con un PNO.

10.6 Control del acondicionamiento.

10.6.1 Consideraciones generales.

10.6.1.1 Cada lote de producto se debe controlar mediante una orden de acondicionamiento verificada por personal autorizado.

10.6.1.2 Deben existir áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y/o productos.

10.6.1.3 Antes de iniciar el acondicionamiento, se debe verificar que el equipo y las áreas estén limpios, libres de materiales ajenos e identificados conforme a PNO's.

10.6.1.4 El personal que intervenga en el acondicionamiento debe usar la indumentaria indicada en el PNO respectivo.

10.6.1.5 Las operaciones de acondicionamiento se deben realizar de acuerdo con la orden respectiva y registrarse conforme se vayan llevando a cabo.

10.6.1.6 En la orden de acondicionamiento se deben indicar las operaciones que deben supervisarse.

10.6.1.7 Los controles que se lleven a cabo se deben indicar en la orden de acondicionamiento.

10.6.1.8 Los resultados de las pruebas realizadas durante el acondicionamiento se deben registrar y anexar en la orden respectiva.

10.6.1.9 Los encargados de acondicionamiento y de calidad deberán revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de acondicionamiento y definir las acciones conducentes.

10.6.1.10 Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se debe documentar el balance de los materiales y del producto. Las devoluciones, destrucciones y/o entrega de productos que procedan se deben realizar de acuerdo con PNO's.

10.6.1.11 La devolución del material impreso debe documentarse. Esta información complementa el expediente del producto.

10.6.1.12 El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites; en caso de excederles se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma en la orden de producción.

10.6.1.13 Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas, solo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).

10.6.2 Control de la rotulación.

10.6.2.1 Deben existir áreas específicas para la rotulación de los materiales que permitan evitar confusiones y mezclas.

10.6.2.2 La rotulación de los materiales debe ser revisada y verificada por personal autorizado, quien debe registrarlo.

10.6.2.3 Deben existir PNO's que garanticen la seguridad en el manejo de los materiales a rotular, de los rotulados, de los materiales para impresión y de los obsoletos.

10.6.2.4 Debe existir un área específica para el almacenamiento de materiales rotulados, si procede.

10.7 Maquilas.

10.7.1 Las responsabilidades entre el maquilador y el contratante deben estar claramente establecidas en un contrato que debe contener, además de los aspectos comerciales, las especificaciones de proceso, producto y rendimiento.

10.7.2 El contratante debe notificar por escrito a la SSA las partes del proceso a realizar por el maquilador.

10.7.3 En el contrato de maquila el contratante asume la responsabilidad de la calidad del producto.

10.7.4 El maquilador debe proporcionar al contratante la documentación original referente a la fabricación del producto maquilado.

10.7.5 El contratante debe tener la posibilidad de supervisar la fabricación de su producto.

10.7.6 El contratante debe asegurar que los productos o materiales enviados por el maquilador se ajusten a las especificaciones.

10.8 Control de la distribución.

10.8.1 Deben establecerse PNO's para el control de la distribución de los productos.

10.8.2 El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras entradas primeras salidas (PEPS).

10.8.3 Deben garantizarse la identificación e integridad de los productos.

10.8.4 Los productos se deben manejar en condiciones de temperatura y humedad de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.

10.8.5 Debe mantenerse un registro de distribución de cada lote de producto para facilitar su retiro del mercado en caso necesario.

10.8.6 Devoluciones y quejas.

10.8.6.1 Debe existir un PNO para el control de los productos devueltos que considere como mínimo:

10.8.6.1.1 Que deben ponerse en retención temporal y ser evaluados por control de calidad para determinar si deben liberarse, reprocesarse o destruirse.

10.8.6.1.2 Registros de recepción, evaluación y destino.

10.8.6.2 Debe existir un PNO para el manejo de quejas que considere como mínimo:

10.8.6.2.1 La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.

10.8.6.2.2 La necesidad de identificar la causa de la queja.

10.8.6.2.3 Definición de las actividades a realizar respecto al problema.

10.8.6.2.4 Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo.

10.8.6.2.5 La forma de notificar al cliente, en su caso.

10.8.6.2.6 Los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas.

10.9 Control de recuperación o reproceso de materiales.

10.9.1 Debe elaborarse un PNO para la recuperación y/o reproceso de productos.

10.9.2 La recuperación y/o reproceso deben llevarse a cabo con la revisión y autorización previa del área de calidad.

10.9.3 Debe elaborarse una orden de producción y/o acondicionamiento específica para el lote a recuperar y/o reprocesar, la cual debe ser autorizada por el responsable sanitario.

10.9.4 La liberación de un lote reprocesado debe contar con la autorización del responsable sanitario.

10.10 Control de la contaminación.

10.10.1 Las áreas utilizadas para la producción y acondicionamiento deben estar separadas y comunicarse entre sí de acuerdo con un orden que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, de forma que se minimice el riesgo de confusión, se evite la contaminación cruzada y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase de la fabricación.

10.10.2 Se debe contar con sistemas de inyección y extracción de aire filtrado en las áreas de producción y acondicionamiento, que eviten contaminación cruzada; la contaminación por el ambiente externo y la contaminación ambiental.

10.10.3 El acceso a las áreas de producción y acondicionamiento debe ser restringido y definido por PNO's que indiquen la indumentaria requerida y su uso para cada área.

10.10.4 Las áreas y equipos deben limpiarse y sanitizarse de acuerdo con PNO's específicos que aseguren la disminución de microorganismos y otros contaminantes a límites preestablecidos.

10.10.5 Se deben realizar evaluaciones periódicas para verificar que los límites de contaminación microbiológica en áreas y superficies, se mantienen dentro de lo establecido.

10.11 Validación.

10.11.1 Los procesos de producción deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta los aspectos de:

10.11.2 Personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales. El grado y alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.

10.11.3 Los métodos analíticos deben ser validados, de acuerdo con lo establecido en el apartado 10.12 Control de laboratorio analítico.

10.11.4 Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.

10.11.5 La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible.

10.11.6 Debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema.

10.11.7 Los procesos deben ser objeto de revalidación en base a políticas que establezca la empresa, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

10.12 Control del laboratorio analítico.

10.12.1 Se debe contar con especificaciones escritas para la evaluación de cada lote de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado.

10.12.2 Se debe contar con PNO's para el muestreo de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado.

10.12.3 Se debe contar con métodos de análisis validados para producto a granel, producto terminado y materia prima en caso de no aparecer en cualquier farmacopea internacional ni en la FEUM.

10.12.4 Se debe contar con métodos de prueba para el material de acondicionamiento.

10.12.5 Se debe contar con un programa de calibración de instrumentos de medición.

10.12.6 Se deben realizar los estudios de estabilidad de acuerdo con lo requerido por lo NOM-073-SSA1-1993.

10.12.7 Deben conservarse muestras de retención representativas de cada lote de producto, así como de cada uno de los materiales involucrados en la fabricación de éste.

El tiempo de retención debe ser de cuando menos un año después de su fecha de caducidad.

10.12.8 Deben existir PNO's para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos de laboratorio analítico que contemplen los registros correspondientes.

10.12.9 Los reactivos deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes. En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

10.12.10 La etiqueta de los reactivos debe indicar como mínimo: nombre, fecha de preparación, nombre de quién lo preparó, referencia de su registro, concentración, factor de valoración, caducidad, condiciones de almacenamiento, fecha de revaloración y fecha de recepción cuando se compran preparados.

10.12.11 Las sustancias de referencia primarias y secundarias deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no afecte su calidad. Se debe

registrar el origen, identidad, cualquier información relativa a su preparación, caracterización, la fecha en que se usa y su vida útil.

10.12.12 Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes. En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

10.12.12.1 Deben utilizarse controles negativos y positivos como testigos durante el uso de los medios de cultivo.

11- Equipo de Fabricación

11.1 Se debe contar con el equipo que posea el diseño y tamaño correspondientes a los procesos de fabricación, y estar localizado de manera que facilite su operación, limpieza y mantenimiento.

11.2 El equipo debe estar construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, montaje y mantenimiento.

11.2.1 El equipo debe estar construido de tal manera que las superficies en contacto con los componentes de la fórmula, los materiales del proceso o productos, no sean reactivas, aditivas o adsorbtivas como para alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto.

11.2.2 Cualquier sustancia requerida para la operación del equipo como lubricantes, refrigerantes u otros, no deben estar en contacto con los componentes de la fórmula, envases primarios del producto o del producto en sí.

11.2.3 Los accesorios como tanques y tolvas deben contar con cubiertas.

11.2.4 Los engranes y partes móviles deben estar protegidos para evitar la contaminación del producto en proceso y por seguridad del operario.

11.3 Limpieza y mantenimiento del equipo.

11.3.1 El equipo y los utensilios deben limpiarse, mantenerse y sanitizarse de acuerdo con un programa establecido para prevenir el mal funcionamiento o contaminación.

11.3.2 Se debe retirar toda la documentación y etiquetas, adheridas al equipo que identifique al lote del proceso anterior.

11.3.3 Deben existir PNO's de limpieza y mantenimiento escritos y aplicarse para la limpieza y mantenimiento del equipo y utensilios usados durante la producción, envasado o manejo del producto.

11.3.4 El equipo debe permanecer limpio, protegido e identificado cuando no se esté utilizando.

11.3.5 Se debe verificar la limpieza del equipo antes de ser utilizado.

11.3.6 El equipo debe estar calificado para el producto que se va a fabricar.

11.4 Todo equipo utilizado en la producción, empaque o manejo de los productos debe encontrarse localizado e instalado de tal manera que:

11.4.1 No obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales.

11.4.2 Se asegure el orden durante los procesos y se controle el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.

11.4.3 Permita su limpieza y la de las áreas adyacentes, y no interfiera con otras operaciones del proceso.

11.4.4 Esté 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.

11.5 Equipo automático, mecánico y eléctrico.

11.5.1 Deben ser calibrados e inspeccionados, de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar su funcionamiento. Las operaciones de calibración e inspección deben documentarse.

11.5.2 Con el fin de asegurar la exactitud de los datos manejados por éstos sistemas, se debe implementar un sistema de protección de los mismos para evitar modificaciones a las fórmulas o registros efectuados por personal no autorizado.

11.5.3 Se debe mantener un respaldo en copias fieles, cintas o microfilms, de toda la información archivada en las computadoras o sistemas relacionados, para asegurar que la información emitida por éstos sistemas es exacta, completa y que no existen modificaciones inadvertidas.

11.6 Filtros.

11.6.1 Los filtros empleados en la producción o envasado de productos deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños. No se permite el uso de filtros de asbesto.

11.6.2 Si es necesario el uso de prefiltros que liberen fibras, posteriormente se debe filtrar una solución de un filtro que las retenga.

11.6.3 Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar.

11.6.4 Debe efectuarse la prueba de integridad a los filtros utilizados en la esterilización de una solución, antes y después de éste proceso. Estas operaciones deben verificarse y documentarse.

12 – Destrucción y disposición final de residuos.

12.1 Se debe contar con un sistema documentado que garantice el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica para la disposición final de residuos.

12.2 Se debe dar aviso a las autoridades competentes para llevar a cabo la disposición final de los mismos.

13 – Observancia de la norma.

Esta norma oficial mexicana es de observancia obligatoria en los establecimientos dedicados al proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.

Corresponde a la SSA, a través de la DGIS, la vigilancia del cumplimiento de las disposiciones de la presente norma, cuyo personal realizará los trabajos de verificación necesarios.

CAPÍTULO III

NORMATIVIDAD INTERNACIONAL

La FDA (Food and Drug Administration, organismo gubernamental en E.U.A.) fué creada por el primer decreto americano de alimentos y drogas en 1906, cuando un libro llamado "The jungle" de Upton Sinclair describió las condiciones de la industria empacadora de carne en Chicago, las cuales eran muy malas. Los americanos disminuyeron su consumo de carne a la mitad. La respuesta del presidente Roosevelt fue persuadir al congreso de aprobar el primer decreto de alimentos y drogas dando así nacimiento a la FDA. Esta legislación llevaba un mensaje claro: "prevenir la adulteración".

Treinta años después, un farmacéutico de Tennessee cometió un error al usar el dietilen glicol altamente tóxico en un nuevo elixir de sulfanalamida. Se ocasionaron más de 100 muertes y el Congreso respondió con el decreto de 1938 de Alimentos, Drogas y Cosméticos (FD&C). El siguiente mensaje: "probar la seguridad de los productos".

Finalmente en 1976, la FDA propuso un conjunto completamente nuevo de regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura. Tomó 3 años a estas nuevas regulaciones para convertirse finalmente en ley en 1979. Las nuevas GMP's (Good Manufacturing Practices) dieron mucha más importancia regulatoria a la FDA.

Podría decirse que a partir de 1976: se escriben los Procedimientos Estandar de Operación, se aprueban, se siguen, se validan los sistemas y todo se documenta. Esto significan realmente las Buenas Prácticas de Manufactura.

Hasta mediados de la década de los 80's la FDA era la única autoridad regulatoria ejerciendo continua y directa revisión sobre la manufactura de los graneles químico-farmacéuticos. Una década después, la aplicación de las buenas prácticas de manufactura a los graneles farmacéuticos, se ha convertido rápidamente en un área internacional.

Control sobre las materias primas.

La FDA ha tenido una larga historia en lo que concierne a graneles químico-farmacéuticos. Escencialmente, éstos siempre han sido parte de la ley de alimentos y drogas y han estado cubiertos por ella. El procedimiento del Archivo Maestro de Drogas (Drug Master File), por ejemplo, se remonta a 1952. La certificación de la FDA para la liberación de lotes individuales de antibióticos en granel, un procedimiento arrancado en 1945 para algunos antibióticos seleccionados, fue extendido en 1963 a todos los antibióticos y fue terminado en 1986.

En el registro federal del 29 de septiembre de 1978, la FDA publicó su conjunto de regulaciones de buenas prácticas de manufactura. En el preámbulo de aquellas regulaciones, respondiendo a la aplicación de las nuevas GMP's a graneles químico-farmacéuticos, la FDA claramente señala que, aunque las nuevas regulaciones aplicarían estrictamente a formas dosificadas terminadas, podrían también servir como lineamientos para graneles de activos farmacéuticos hasta que se establecieran las regulaciones específicas para éstos.

Así, de manera internacional, los esfuerzos por regular más allá de los fármacos como productos se pueden resumir como sigue:

Guías Internacionales para la Manufactura de Graneles Químico-Farmacéuticos.

1987	"Lineamientos para la manufactura de ingredientes farmacéuticos activos". Pharmaceutical Inspection Convention (PIC), Europa.
1989	"Estándares para el control de manufactura y control de calidad de ingredientes farmacéuticos activos". PAB 598, Pharmaceutical Affairs Bureau, MHW, Japón.
1990	"Buenas prácticas de manufactura para ingredientes farmacéuticos activos". World Health Organization (WHO).
1990	"Código de prácticas para BS 5750, parte 2: La manufactura de materias primas farmacéuticas". British Standards Institute and U.K. Pharmaceutical Quality Group.
1990	"Nota para guías, Procedimiento europeo del archivo maestro de drogas para ingredientes activos". Commission of the European Communities.

GOOD MANUFACTURING PRACTICES

El CFR (Code of Federal Regulations), en su capítulo 21 y en sus partes 210 y 211 está dedicado al control de la manufactura, empaque y manejo de medicamentos en general.

La parte 210 contiene básicamente el campo de aplicación de las GMP's así como las definiciones generales.

La parte 211 llamada "Current good manufacturing practices for finished pharmaceuticals", está dividida de la siguiente manera:

1- Subparte A – Consideraciones generales.

1.1 Alcance. La regulación contiene las mínimas buenas prácticas de manufactura para la fabricación de medicamentos para administración a humanos ó animales.

No aplica la presente regulación necesariamente para productos OTC (medicamentos que se venden sin receta médica y sus ingredientes, los cuales son comercializados y consumidos como alimentos humanos. Estos se tratan por separado en otras partes de éste mismo código.

1.2 Definiciones. Son prácticamente las mismas que se dan en la NOM-059 y que se dan en la parte 210 del capítulo 21 del código.

2- Subparte B – Organización y personal.

2.1 Responsabilidades de la unidad de control de calidad.

2.1.1 La unidad de control de calidad tendrá la responsabilidad y autoridad de aprobar o rechazar todos los componentes, contenedores de producto, materiales en proceso,

material de empaque, etiquetas y producto terminado y la autoridad de revisar los registros de producción para asegurar que no han ocurrido errores, o si han ocurrido, que éstos han sido completamente investigados. La unidad de control de calidad será la responsable de aprobar o rechazar los productos manufacturados, procesados o mantenidos bajo contrato por otra compañía.

2.1.2 Estarán disponibles para la unidad de control de calidad las facilidades de laboratorio adecuadas para el ensayo y aprobación (o rechazo) de componentes (materias primas), productos intermedios, material de empaque, producto a granel y producto terminado.

2.1.3 La unidad de control de calidad tendrá la responsabilidad de aprobar o rechazar todos los procedimientos o especificaciones que impacten la identidad, potencia, calidad, y pureza de los productos terminados.

2.1.4 Las responsabilidades y procedimientos aplicables a la unidad de control de calidad estarán por escrito; deberán seguirse dichos procedimientos escritos.

2.2 Calificaciones de personal.

2.2.1 Todo el personal involucrado en los procesos de manufactura, acondicionamiento y manejo en general de los medicamentos, deberá tener la educación, entrenamiento y experiencia para desempeñar la función asignada. El entrenamiento deberá ser principalmente en CGMP's (current good manufacturing practices).

2.2.2 El personal de puestos de supervisión deberá tener el entrenamiento, educación y experiencia suficientes para asegurar que los productos tienen la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza requeridos.

2.2.3 Debe haber un número adecuado de personal calificado para la supervisión de las actividades.

2.3 Responsabilidades del personal.

2.3.1 Todo el personal encargado del acondicionamiento, manufactura, procesamiento y manejo de medicamentos, deberá usar ropa limpia y apropiada así como el equipo de protección necesario.

2.3.2 El personal deberá tener buenos hábitos de higiene y salud.

2.3.3 Solo deberá tener acceso a las áreas de trabajo el personal autorizado.

2.3.4 El personal con problemas de salud no podrá entrar a las áreas de trabajo para evitar poner en riesgo la seguridad y calidad de los productos. Será evaluado por un médico. Todo el personal deberá ser instruido para dar aviso al supervisor de los casos de problemas de salud.

2.4 Consultores. Los consultores deberán tener el nivel de capacidad, conocimientos y experiencia adecuados. Los registros de los consultores deberán mantenerse actualizados con el nombre, dirección, calificaciones y el tipo de servicio que proveen.

3– Subparte C – Instalaciones.

3.1 Características del diseño y construcción.

3.1.1 Todas las instalaciones deberán tener el tamaño adecuado. Su construcción, y localización deberán facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones que ahí se efectúen.

3.1.2 Deberán tener el espacio y orden adecuado para el equipo para prevenir mezclas de cualquier material o producto y para prevenir la contaminación. El flujo de componentes será diseñado con el mismo propósito.

3.1.3 Deberán existir áreas adecuadas y específicas para:

3.1.3.1 Recepción, identificación, almacenamiento y muestreo de producto y materiales.

3.1.3.2 Rechazo de productos.

- 3.1.3.3 Productos liberados.
- 3.1.3.4 Almacenamiento de materiales en proceso.
- 3.1.3.5 Operaciones de procesamiento y manufactura.
- 3.1.3.6 Operaciones de empaque y etiquetado.
- 3.1.3.7 Cuarentena.
- 3.1.3.8 Almacén de liberados.
- 3.1.3.9 Operaciones de laboratorio y control.
- 3.1.3.10 Procesamiento aséptico que incluirá según el caso:
 - 3.1.3.10.1 Acabados sanitarios y superficies duras de fácil limpieza.
 - 3.1.3.10.2 Temperatura y humedad controladas.
 - 3.1.3.10.3 Aire filtrado, con las características necesarias en función de que sea laminar o no laminar.
 - 3.1.3.10.4 Sistema de monitoreo de las condiciones ambientales.
 - 3.1.3.10.5 Sistema de limpieza y desinfección de cuartos y equipo.
 - 3.1.3.10.6 Sistema de mantenimiento de cualquier equipo usado para producir las condiciones asépticas.
 - 3.1.3.11 Las áreas para penicilinas deberán estar separadas de las de otros productos.
- 3.2 Iluminación adecuada en todas las áreas.
- 3.3 Ventilación, filtración de aire y enfriamiento y calentamiento de aire.
 - 3.3.1 Debe haber ventilación adecuada.
 - 3.3.2 El equipo de suministro de aire debe ser adecuado para controlar la presión, humedad, microorganismos, polvos y temperatura.
 - 3.3.3 El aire debe ser filtrado y ser especialmente cuidado cuando haya recirculaciones y se contamine.

3.3.4 Los sistemas de aire de las áreas de penicilina deben ser independientes del resto.

3.4 Plomería.

3.4.1 El agua potable debe tener presión positiva y cumplir con la regulación respectiva.

3.4.2 El drenaje debe ser de tamaño adecuado y contar con dispositivos mecánicos o de otro tipo para evitar sifón cuando esté conectado directamente al alcantarillado.

3.5 Alcantarillado y basura. Todos los desechos deberán ser dispuestos de manera sanitaria y segura.

3.6 Facilidades de lavado y toallas. Se deben proveer agua caliente y fría, detergente o jabón y secadores de aire o toallas.

3.7 Sanitización.

3.7.1 Las instalaciones deben ser mantenidas en condiciones limpias, sanitarias y libres de cualquier plaga.

3.7.2 Deben existir y seguirse procedimientos de limpieza detallados.

3.7.3 Deben existir y seguirse procedimientos escritos para el uso de sanitizantes, desinfectantes y sustancias contra plagas respetando las regulaciones vigentes.

3.8 Mantenimiento. Se debe dar mantenimiento necesario a todas las instalaciones.

4-Subparte D- Equipo.

4.1 Diseño, tamaño y localización. Debe ser adecuado para su correcta limpieza y mantenimiento.

4.2 Construcción.

4.2.1 Las superficies en contacto deben ser inertes y seguras para evitar la alteración del producto.

4.2.2 Cualquier sustancia requerida para su operación no debe tener contacto con el producto.

4.3 Limpieza y mantenimiento del equipo.

4.3.1 Los equipos y utensilios deben ser limpiados y con mantenimiento periódico.

4.3.2 Debe haber procedimientos escritos detallados para mantenimiento y limpieza de equipo y utensilios.

4.4 Equipo automático, mecánico y electrónico.

4.4.1 Estos equipos deberán ser rutinariamente calibrados, inspeccionados o verificados y mantener los registros escritos.

4.4.2 Debe haber suficientes controles que garanticen la exactitud y tenerse respaldos de los archivos o bien registros escritos de manera que no exista la posibilidad de pérdida de la información.

4.5 Filtros. Los filtros no deberán aportar ningún tipo de contaminación por partículas o microorganismos.

5-Subparte E- Control de contenedores de los componentes y productos.

5.1 Requerimientos generales.

5.1.1 Debe haber procedimientos escritos detallados para la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, pruebas y aceptación o rechazo de todos los contenedores de los componentes y productos.

5.1.2 Deben manejarse de manera que se prevenga la contaminación.

5.1.3 Deben almacenarse de manera que permitan su limpieza e inspección.

5.1.4 Deben ser identificados con códigos distintivos.

5.2 Recepción y almacenamiento de contenedores de componentes y producto no probados.

5.2.1 Deben primero examinarse visualmente.

5.2.2 Deben almacenarse en cuarentena hasta su verificación y aprobación o rechazo.

5.3 Muestreo y aprobación o rechazo de contenedores de componentes y producto.

5.3.1 Nunca se deben usar hasta que control de calidad dictamine.

5.3.2 Deben tomarse muestras representativas conforme a técnicas estadísticas.

5.3.3 Debe haber procedimientos específicos en las técnicas de muestreo.

5.3.4 Las muestras deben ser examinadas y probadas de manera específica, con procedimientos detallados.

5.3.5 Todos los lotes que cumplan con las pruebas deben ser aprobados y los que no cumplan serán rechazados.

5.4 Uso de los contenedores de sustancias aprobadas. Deben usarse primero los más viejos.

5.5 Reverificación de contenedores de sustancias aprobadas. Todos los contenedores de producto y componentes deberán ser reanalizados o reexaminados para verificar que sus características de identidad, potencia, calidad y pureza continúan dentro de especificaciones.

5.6 Contenedores de producto y componentes rechazados. Los rechazados deberán quedar bajo cuarentena y ser identificados de manera que no sean empleados.

5.7 Envases y contenedores de producto.

5.7.1 No deben ser reactivos ni contaminantes.

5.7.2 Deben tener protección contra agentes externos.

5.7.3 Deben indicar el grado de limpieza y desinfección según su uso.

5.7.4 Debe haber procedimientos para los métodos de su limpieza.

6-Subparte F- Producción y controles de proceso.

6.1 Procedimientos escritos; desviaciones.

6.1.1 Debe haber procedimientos escritos para producción y los controles en proceso y cualquier cambio en ellos incluirá revisiones y aprobaciones por las unidades organizacionales apropiadas y por la unidad de control de calidad.

6.1.2 Los procedimientos deben seguirse y documentarse y cualquier desviación deberá ser registrada y justificada.

6.2 Surtido de componentes. Los procedimientos deben incluir lo siguiente.

6.2.1 El lote debe formularse al 100% de lo establecido.

6.2.2 Los ingredientes deben ser pesados, medidos y subdivididos apropiadamente.

6.2.3 Las operaciones de pesado o subdivisión de los componentes deberán ser supervisadas adecuadamente por una segunda persona.

6.3 Cálculo de los rendimientos. En las fases apropiadas de manufactura, proceso, empaque o acondicionamiento del producto deben calcularse los rendimientos y ser verificados por una segunda persona.

6.4 Identificación del equipo.

6.4.1 Los contenedores de almacenamiento, líneas de proceso y equipo mayor usado en la producción deberán estar identificados, si es necesario con la fase de proceso.

6.4.2 Los números de identificación deben registrarse en la orden de producción.

6.5 Muestreos y pruebas de materiales en proceso y de producto.

6.5.1 Debe haber procedimientos escritos de muestreo que aseguren la uniformidad e integridad del lote.

6.5.2 Los materiales en proceso (productos intermedios) deben ser ensayados para aprobarse o rechazarse por control de calidad.

6.5.3 Debe haber especificaciones de productos intermedios y controles determinados por procedimientos estadísticos para cumplir con las especificaciones finales del producto.

6.5.4 Los materiales rechazados deberán estar en cuarentena.

6.6 Limitaciones de tiempo en producción. Cuando sea necesario deben establecerse límites de tiempo para las diferentes fases de producción.

6.7 Control de contaminación microbiológica.

6.7.1 Debe haber procedimientos escritos para prevenir contaminación por microorganismos en productos no estériles.

6.7.2 Deben establecerse procedimientos escritos para prevenir la contaminación microbiológica de productos estériles. Será incluida la validación de cualquier proceso de esterilización.

6.8 Reproceso.

6.8.1 Deberá haber procedimientos escritos para los sistemas de reproceso en lotes no conformes.

6.8.2 No se deben hacer reprocesos sin la aprobación de control de calidad.

7 – Subparte G-Control de acondicionamiento y etiquetado.

7.1 Examinación de materiales y criterio de uso.

7.1.1 Debe haber procedimientos escritos para la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, examinación y/o pruebas de los materiales de empaque y etiquetado.

7.1.2 Los materiales aprobados deben liberarse para su uso y los rechazados separarse para evitar su uso.

7.1.3 Debe haber registros para cada material diferente indicando si está aceptado o rechazado.

7.1.4 El acceso a las áreas de almacenamiento debe ser limitado.

7.1.5 Deben destruirse las etiquetas obsoletas y caducas.

7.1.6 Las etiquetas para diferentes presentaciones de un mismo producto deben ser de diferente tamaño, forma o color.

7.2 Emisión de etiquetas.

7.2.1 Debe haber un estricto control en la emisión de las etiquetas.

7.2.2 El material para etiquetado debe verificarse y compararse contra las especificaciones maestras.

7.2.3 Debe hacerse un balance de etiquetas empleadas y regresadas en donde no haya discrepancia.

7.2.4 Los sobrantes de etiquetas deben ser destruidos.

7.3 Operaciones de acondicionamiento y etiquetado. Debe haber procedimientos escritos para asegurar el correcto etiquetado y empacado de los materiales.

7.3.1 Deben prevenirse las mezclas con etiquetas de otros productos.

7.4 Requerimientos de empaque resistente a la adulteración para productos OTC (over-the-counter). Se deberán tener una serie de controles para garantizar que los productos que están directamente en contacto con el consumidor (OTC), no sean adulterados. Esto se efectúa mediante sellos de garantía.

7.5 Inspección de producto. El producto final deberá ser inspeccionado en cuanto al etiquetado y los resultados se deben registrar en el documento del lote.

7.6 Fecha de expiración. Se deberá establecer mediante los estudios de estabilidad.

8-Subparte H- Manejo y distribución.

8.1 Procedimientos de almacenamiento. Debe haber procedimientos escritos que describan las condiciones del almacenamiento de los productos en cuarentena y demás productos, que indiquen temperatura, humedad, luz, etc.

8.2 Procedimientos de distribución.

8.2.1 Debe haber procedimientos escritos que garanticen que las primeras entradas al almacén sean las primeras salidas distribuidas.

8.2.2 Debe existir un sistema de distribución que permita la rápida operación de recoger el producto del mercado en caso necesario.

9-Subparte I- Controles de laboratorio.

9.1 Consideraciones generales.

9.1.1 Todos los requerimientos de laboratorio deberán ser aprobados por la unidad de control de calidad y deben ser documentados al tiempo de que se realicen.

9.1.2 Los controles de laboratorio incluirán las bases científicas para especificaciones, estándares, planes de muestreo, procedimientos de prueba, etc.

9.2 Pruebas y liberación para distribución.

9.2.1 Para cada lote se debe comprobar la conformidad con las especificaciones.

9.2.2 Deben existir pruebas para comprobar que el producto está libre de microorganismos.

9.2.3 Los planes de muestreo deben incluir el número de unidades a muestrear por lote.

9.2.4 Los criterios de aceptación deben ser adecuados e incluir el control estadístico de calidad.

9.2.5 Debe cumplirse con los criterios de validación establecidos.

9.3 Pruebas de estabilidad.

9.3.1 Debe existir un programa de pruebas escrito para determinar la estabilidad, condiciones de almacenamiento y fechas de expiración de los productos.

9.3.2 Deben someterse a estabilidad un número adecuado de lotes y hacer pruebas aceleradas.

9.4 Requerimientos de pruebas especiales.

9.4.1 Debe haber pruebas apropiadas de laboratorio para esterilidad y producto libre de pirógenos.

9.4.2 Para productos oftálmicos debe haber especificaciones de presencia de partículas extrañas o sustancias abrasivas.

9.4.3 Debe haber pruebas especiales para los productos de liberación controlada.

9.5 Muestras de reserva.

9.5.1 Debe mantenerse en reserva un número representativo de muestras que contenga por lo menos el doble de la cantidad necesaria para efectuar todas las pruebas de laboratorio.

9.6 Animales de laboratorio. Los animales deben cumplir con las especificaciones establecidas y deben ser mantenidos y controlados de manera adecuada para que funcionen en el uso que se intente.

9.7 Contaminación de penicilínicos. No deben ser encontrados niveles detectables de productos penicilínicos en productos no penicilínicos.

10 – Subparte J - Registros y reportes.

10.1 Requerimientos generales.

10.1.1 Todos los documentos y registros deben ser retenidos por lo menos un año después de la fecha de expiración del lote pero en ciertos casos de productos OTC se deben conservar tres años después de la distribución del lote.

10.1.2 Los registros deben estar disponibles para las inspecciones requeridas.

10.1.3 Los registros deben mantenerse en sus condiciones originales.

10.2 Limpieza de equipo y registros de uso. Los registros escritos de limpieza, mantenimiento y uso deben incluirse en los registros individuales de los equipos.

10.3 Registros de componentes, contenedores de producto y de etiquetado. Los registros deben incluir identificación y cantidad de cada lote.

10.4 Registro maestro de producción y control.

10.5 Registros de producción y control del lote.

10.6 Revisión de registro de producción.

10.7 Registros de laboratorio.

10.8 Registros de distribución.

10.9 Archivos de acuerdos. Todos deben efectuarse por escrito y ser revisados por la unidad de control de calidad.

11 – Subparte K - Producto devuelto y rescatado.

11.1 Producto devuelto. Los registros de producto devuelto deben ser mantenidos e incluir el nombre, etiqueta de potencia, número de lote, razón de la devolución, cantidad devuelta, fecha de disposición y última disposición.

Debe haber procedimientos de manejo, pruebas y reproceso del producto devuelto.

11.2 Producto rescatado. Los productos que han estado sujetos a condiciones de almacenamiento impropio, temperaturas extremas, humedad, humo, presión, tiempo, radiación, desastres naturales, fuegos o accidentes no deben ser rescatados ni regresados al mercado. Los registros deben incluir los mismos datos que el producto devuelto.

CAPÍTULO IV

ISO-9000

ANTECEDENTES.

El origen de la evaluación a los sistemas de calidad se remonta a las evaluaciones efectuadas a los proveedores por parte de sus clientes pertenecientes a las industrias militar y nuclear; dichas evaluaciones se conocieron como "Evaluaciones del Proveedor". Aquí fue donde se iniciaron las auditorías a sistemas de calidad de proveedores y vendedores.

Algunas compañías se encontraron en la posición de sufrir múltiples evaluaciones de varios de sus clientes. Además los clientes empezaron a reducir su número de proveedores para mantener la calidad y evitar las tediosas evaluaciones.

Gran Bretaña fue uno de los primeros países que desde principios de la década de los 70's empezó a solicitar a las empresas que implementaran sistemas de calidad.

El BSI (British Standards Institution), fue el primer intento europeo de desarrollar un sistema único y nacional de evaluación de proveedores, creando la norma BS5750 que fue la base o modelo para la norma ISO-9000.

El BS5750 (1979), se originó a partir de las normas AQAP (Allied Quality Assurance Publications), para los suministros de la defensa y formados a partir de las subsiguientes modificaciones de las normas MOD 05-21.

Para satisfacer las peticiones de la Confederation of British Industry (CBI) en 1979 se publicaron los lineamientos de la norma 5179. El reporte Wagner de 1977 demandaba el establecimiento de una norma común, en vista de que algunas industrias habían empezado a desarrollar sus propios lineamientos y normas.

Sin embargo, el BS5750 tenía algunos inconvenientes y como resultado de las presiones de la Society of Motor Manufacturers and Traders, liderados por la Ford Motor Company, la ISO (International Organization for Standardization), con sede en Ginebra, elaboró la norma ISO-9000 en 1983-1984 dando como resultado la emisión de la norma BS 5750/ISO9000 en julio de 1987.

Las normas de la serie ISO-9000 están siendo tomadas como base cada vez más; tanto así que el American National Standards Institute (ANSI), y la American Society for Quality Control (ASQC), han desarrollado sus normas para los sistemas de calidad basados en la serie ISO-9000, siendo éstas designadas como ANSI-Q90,Q91,Q92,Q93 y Q94.

Por otro lado, como parte de sus planes de integración, la entonces comunidad europea empezó a fomentar el uso de la serie ISO-9000, por medio del Comité Europeo de Normalización (CEN), el cual ha desarrollado las normas de la serie EN29000 que están siendo implementadas en todos los países de lo que ahora se conoce como Unión Europea.

La Unión Europea no es un concepto totalmente nuevo. Ya existió cierta cohesión en tiempos del imperio romano, y luego durante los reinados de Carlomagno I, y de Napoleón I, después. En todos estos casos se impuso la integración por la fuerza de las armas. Pero después de la Segunda Guerra Mundial, varios países asolados por la contienda vieron necesario crear una unidad basada en la cooperación. Tales naciones esperaban que las labores conjuntas propiciaran la recuperación económica e impidieran que se repitiesen los conflictos bélicos. He aquí algunos pasos históricos que desembocaron en

el estado actual de cosas y que han tenido impacto, entre otros campos, en la unificación de los sistemas de normalización:

1948	Centenares de políticos europeos, reunidos en la ciudad neerlandesa de La Haya, hacen la promesa de no volver a pelear entre ellos.
1950	Francia y Alemania se unen para proteger sus industrias del carbón y el acero. Uniéndose otros países se forma la Comunidad Europea del Carbón y del Acero (CECA), que entró en vigor en 1952.
1957	Alemania Occidental, Bélgica, Francia, Italia, Luxemburgo y Países Bajos (miembros de la CECA) establecen otros dos organismos: La Comunidad Económica Europea (CEE) y La Comunidad Europea de la Energía Atómica (Euratom).
1967	La CEE se fusiona con la CECA y la Euratom para formar la Comunidad Europea (CE).
1973	La CE admite a Dinamarca, Irlanda y el Reino Unido.
1981	Grecia se afilia a la CE.
1986	Portugal y España se integran a la CE.
1990	Se incorpora Alemania Oriental a la CE tras su reunificación con Alemania Occidental.
1993	Diversas gestiones para lograr unidad económica y política llevan a la creación de la Unión Europea (UE).
2000	La UE consta de 15 estados miembros: Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, Suecia.

En México bajo los auspicios de la Dirección General de Normas, el Instituto Mexicano de Normalización y Certificación ha emitido las normas NMX02,03,04,05 y 06 basadas en las normas ISO-9000.

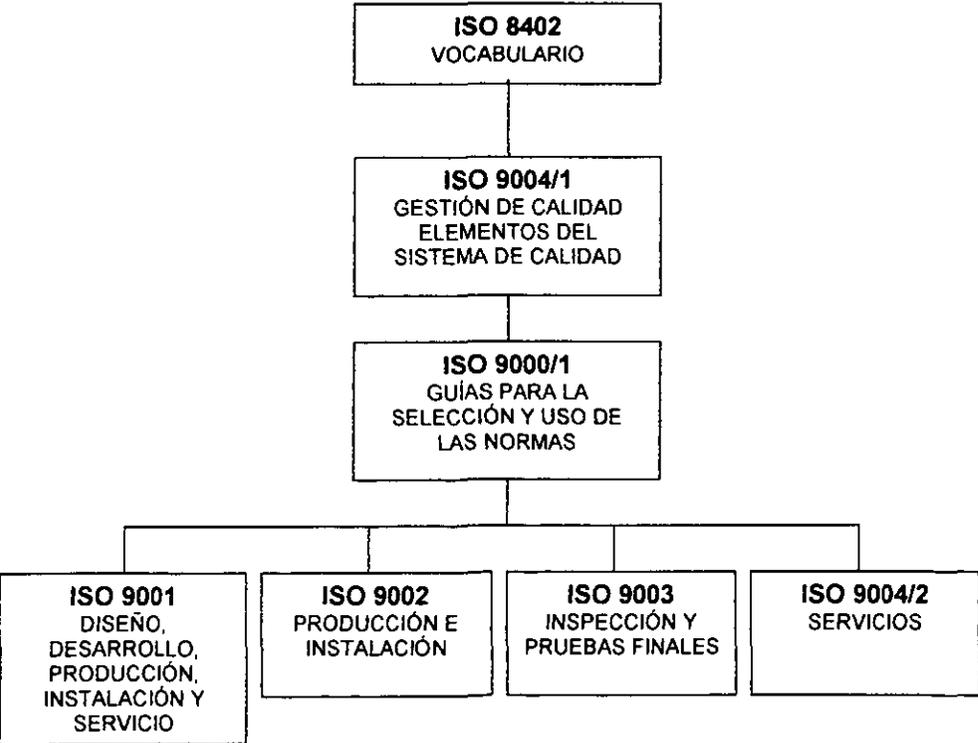
Debido a los procesos de liberación e integración comercial, la Unión Europea tiene sus propias directrices de carácter legal que obligan a algunos giros empresariales a tener implementados sus sistemas de calidad de acuerdo con la ISO-9000.

Se han emitido trece directrices (que afectan rubros tales como la construcción, maquinaria, juguetes, por mencionar algunos) que cubren aproximadamente el 20% de los productos que se comercializan en la Unión Europea.

En México, a raíz del tratado de libre comercio con Norteamérica y la posterior globalización comercial, las empresas están llevando a cabo revisiones en las estructuras de sus sistemas de calidad incluyendo la certificación ISO-9000.

Contenido de las Normas.

Las normas se publican en seis documentos numerados, de los cuales uno es el vocabulario y cinco son las normas:



ISO 8402:1994 Calidad-vocabulario

Ésta norma internacional define los términos usados en todas las normas ISO 9000, con el fin de que haya comprensión en las comunicaciones internacionales. Su primer término es "*calidad*", definida como "el conjunto de características de un elemento que le confieren la aptitud para satisfacer necesidades explícitas e implícitas". Lo que sigue en el documento es para explicar el término más ampliamente, puntualizando qué parte de esas necesidades se especifican realmente en un ambiente contractual, mientras que el resto sólo pueden considerarse necesidades implícitas, y por ende, requieren ser especificadas fuera del ambiente contractual. También se aclara que la palabra "calidad" no se usa para definir o expresar excelencia en términos comparativos, ni para evaluaciones cuantitativas en donde se busquen "grados" o "niveles" de calidad.

Aunque la norma reconoce que en otra literatura se refiere a la calidad como "adecuación al propósito" y "conformidad de los requerimientos", se requieren explicaciones más completas, pero realmente esas referencias de calidad describen apropiadamente la clase de calidad de la que estamos hablando, diferenciándola de la "excelencia".

El vocabulario describe también términos como: políticas, dirección, aseguramiento, sistema, plan, auditoría, rastreabilidad, etc.

SERIE ISO 9000: Gestión de calidad y normas de aseguramiento de calidad, guías para su selección y uso.

La ISO 9000 y la 9004-1 nos ayudarán a preparar nuestros sistemas gerenciales internos de calidad y a seleccionar el modelo específico con base en la 9001, 9002, 9003, 9004-2.

ISO 9000-1.

Nos indica como usar las normas. Se considera que podría estar unida con la 9004-1 en un solo documento.

ISO 9004.

Se podría decir que es un sistema de calidad básico el cual podría ajustarse para que cubriera la 9001, 9002 o 9003.

Los elementos básicos del sistema y las políticas recomendadas por la ISO 9004 son:

- Política y objetivos.
- Organización y responsabilidades.
- Mercadeo y breviarío del producto.
- Diseño.
- Compras.
- Producción.
- Control de equipo.
- Documentación
- Verificación.

ISO 9001.

Después de las políticas, responsabilidades y algunas declaraciones generales sobre el sistema se describen los elementos especiales de la ISO 9001. Uno de sus elementos da nociones sobre la revisión contractual. Esto incluye la definición y documentación del contrato, resolución de diferencias procedentes de las ofertas y la evaluación de la

habilidad del proveedor (recordando que el proveedor es la compañía que busca ser aceptada según la ISO 9000 y que se diferencia de los proveedores de la misma) para cumplir con los requerimientos contractuales.

Otro elemento es el control del diseño, el cual incluye planeación, asignación de actividades, organización de las interfases, las entradas y salidas del diseño y la verificación de éste. También cubre cambios de diseño, aprobación y emisión de documentos y control de los cambios y modificaciones de los mismos.

El resto es rutinario, incluyendo identificación y rastreabilidad del producto, control de producción, inspecciones y pruebas. Incluye inspección, medición y calibración de equipos de prueba y medición, así como el control de los productos inconformes. También se incluye manejo, almacenamiento, empaque y entrega al igual que registros de calidad, auditorías y capacitación.

ISO 9002.

Ésta es la norma más común para fabricantes y se aplica cuando ya hay un diseño o especificaciones establecidas, las cuales constituyen los requerimientos especificados del producto. También se supone que el sistema de calidad establecido demuestra que el proveedor puede continuar fabricando el producto de acuerdo con lo estipulado.

Inicia con políticas y organización. También hay una demanda de que debería revisarse cada contrato y que deberían controlarse los documentos. Con excepción del diseño y de sus cambios, el resto de la norma es similar a la ISO 9001.

ISO 9003.

Si nos encontramos en una situación en la que tenemos que demostrar la capacidad para efectuar satisfactoriamente inspecciones y pruebas, aparte de los acostumbrados

requerimientos de políticas y estructura organizacional, lo que se necesitará es un sistema que incluya control de documentos, identificación y marcado de productos, control de los productos que no pasan las pruebas especificadas, un sistema de manejo y almacenamiento, técnicas estadísticas cuando sea apropiado y capacitación. Esto se logrará con la ISO 9003.

En general la parte fundamental de las normas contractuales ISO (9001, 9002 y 9003), son los requisitos del sistema de calidad y son los siguientes:

1.- Responsabilidad de la dirección. En este punto se enfatiza que la dirección debe definir y documentar su política de calidad asegurándose de que sea entendida, implantada y mantenida en todos los niveles de la organización. Así mismo se establece que debe haber definición de responsabilidades e interrelaciones (organigrama). Se define también la asignación de recursos, la designación de responsable de los sistemas de calidad y la revisión del mantenimiento del mismo.

2.- Sistema de calidad. Debe existir un sistema de calidad soportado en el manual de calidad que cubre los puntos de la presente norma. Se maneja la existencia de procedimientos y la planeación de la calidad.

3.- Revisión del contrato. Habla acerca de la relación entre el proveedor y el cliente y de la posibilidad de cumplir los requisitos del contrato o del pedido así como de la manera de hacer modificaciones.

4.- Control del diseño. Incluye la planeación del diseño y desarrollo, interrelaciones organizacionales y técnicas, datos de entrada del diseño (incluyendo requisitos legales y regulatorios aplicables), resultados del diseño (que cumplan con los requisitos de entrada del diseño), revisión del diseño (de manera formal en diferentes etapas del diseño), verificación del diseño, validación del diseño y cambios en el diseño).

5.- Control de documentos y datos. Habla de que el proveedor debe establecer y mantener procedimientos documentados para controlar todos los documentos y datos que se relacionan con los requisitos de la norma, incluyendo los documentos de origen externo tales como normas y dibujos del cliente. Incluye la aprobación y emisión de documentos y datos y los cambios en éstos.

6.- Adquisiciones. Todo el producto adquirido debe cumplir con los requisitos especificados. Debe hacerse evaluación de subcontratistas y tener perfectamente definidos los datos para las adquisiciones, hacer verificación de los productos comprados, verificación del proveedor en las instalaciones del subcontratista y verificación del cliente al producto subcontratado.

7.- Control de productos proporcionados por el cliente. La verificación por el proveedor no absuelve al cliente de la responsabilidad de proveer producto aceptable.

8.- Identificación y rastreabilidad del producto. Deben establecerse procedimientos documentados para identificar el producto y cuando sea necesario mantener una identificación única de productos individuales o lotes.

9.- Control del proceso. El proveedor debe identificar y planear los procesos de producción, instalación y servicio que directamente afectan la calidad y debe asegurar que éstos procesos se lleven a cabo bajo condiciones controladas. Aquellos procesos cuyos resultados no pueden ser verificados totalmente por inspección y pruebas subsecuentes del producto, los procesos deben realizarse por operadores calificados y debe requerirse la supervisión y el control continuo de los parámetros del proceso para asegurar que se cumplan los requisitos especificados.

10.- Inspección y prueba. Se deben de efectuar inspección y prueba de recibo (materia prima), en proceso y en el producto final, manteniendo en todo caso los registros con la evidencia de que se han efectuado dichas inspecciones y pruebas.

11.- Control de equipo de inspección, medición y prueba. Habla de los requerimientos en cuanto a control, calibración y mantenimiento de equipos de inspección, medición y prueba, incluyendo el software utilizado para demostrar la conformidad del producto con los requisitos especificados.

12.- Estado de inspección y prueba. Habla del sistema que debe mantener mediante procedimientos documentados que solo el producto que ha pasado las inspecciones y pruebas requeridas se despacha, se usa o se instala.

13.- Control de producto no conforme. Incluye revisión y disposición de productos no conformes y la posibilidad de la existencia de productos reparados o retrabajados mediante su reinspección de acuerdo con el plan de calidad y/o los procedimientos documentados.

14.- Acción correctiva y preventiva. El proveedor debe implantar y registrar cualquier cambio en los procedimientos documentados como resultado de acciones preventivas y correctivas.

15.- Manejo, almacenamiento, empaque, conservación y entrega. El proveedor debe establecer y mantener procedimientos documentados para este punto a fin de mantener la calidad del producto hasta el punto de entrega si es necesario.

16.- Control de registros de calidad. El proveedor debe establecer y mantener procedimientos documentados para identificar, compilar, codificar, acceder, archivar, almacenar, conservar y disponer los registros de calidad.

17.- Auditorías de calidad internas. Deben llevarse a cabo auditorías de calidad internas programadas por parte de personal independiente al área o actividad a ser auditada. Se debe dar seguimiento a las auditorías y verificar y registrar la implantación y efectividad de las acciones correctivas efectuadas.

18.- Capacitación. Se deben establecer y mantener procedimientos documentados para identificar las necesidades de capacitación y capacitar a todo el personal que ejecuta actividades que afectan la calidad.

19.- Servicio. Cuando el servicio sea un requisito especificado, el proveedor debe establecer y mantener procedimientos documentados para realizar este servicio y para verificar e informar que dicho servicio se cumple con tales requisitos.

20.- Técnicas estadísticas. En éste punto se incluye la identificación de las actividades que requieren el empleo de alguna técnica estadística para el establecimiento, control y verificación de la capacidad del proceso y de las características del producto. Deben además establecerse y mantenerse los procedimientos documentados para la implantación y control de las técnicas estadísticas.

CAPÍTULO V

COMPARACIÓN DE LAS NORMATIVIDADES

Es posible, dados los puntos de los capítulos anteriores, expresar que no hay diferencia considerable entre las normativas expuestas en el presente trabajo. Tanto la NOM-059-SSA1-1993 del 31 de julio de 1998 como las CGMP's del título 21 partes 210 y 211 del CFR de los Estados Unidos, en su edición revisada de abril de 1996, abarcan prácticamente los mismos puntos para la regulación de productos farmacéuticos.

Una diferencia fundamental, aunque no en la forma, sino en el alcance, es el hecho de que *la normatividad mexicana es aplicable únicamente para medicamentos de consumo humano*, en tanto que *las CGMP's aplican a cualquier producto farmacéutico para administración a humanos o animales*.

En la subparte G de las GMP's, que se refiere al control de acondicionamiento y etiquetado del producto, existe una sección (211.132) explícitamente dedicada a los productos OTC (los cuales no requieren receta médica para su venta), la cual no se considera en la NOM-059.

El importante punto de "validación", se menciona de manera superficial en ambas regulaciones, y, en lo que respecta a la normatividad nacional, no existe un documento oficial que cubra éste punto; se cuenta solamente con las Guías de Validación de la CIPAM.

En lo que respecta a su relación con las normas ISO, la NOM-059 especifica que es parcialmente equivalente a los estándares internacionales de la serie ISO-9000 y en el

QSR manual (Quality System Regulation), emitido por The Center for devices and Radiological Health, las GMP's armonizan con la ISO-9001:1994 y con la ISO DIS 13485.

La serie ISO, específicamente la ISO-9001, abarca en los 20 puntos de los requisitos del sistema de calidad prácticamente todos los puntos de las GMP's y de la NOM-059, solo que de manera muy general, comprado con los detalles de la normatividad farmacéutica.

Quizá el aspecto más importante sea que no se incluye de manera explícita en las normas farmacéuticas la necesidad de las auditorías de calidad internas (4.17 de ISO 9001).

En cualquier caso, tanto la normatividad oficial como los sistemas o modelos de calidad, son flexibles en función de la actividad específica. Por ejemplo, si en un laboratorio farmacéutico fuera imposible mezclar las etiquetas del producto porque solo existe un producto y, por lo tanto, un solo tipo de etiqueta, no sería necesario que el manufacturero cumpliera con todos los requerimientos de las GMP's bajo el tema de "etiquetado", lo cual tendría que justificarse con la autoridad respectiva.

CONCLUSIONES

El presente trabajo, como parte del seminario de calidad en las organizaciones, muestra lo específicas que son las regulaciones oficiales en la industria farmacéutica. Con el cumplimiento de tales regulaciones se garantiza que el consumidor de medicamentos tenga en sus manos un producto confiable, puro, seguro y estable. Pero sin olvidar que la industria farmacéutica es además una fuerte inversión en el mundo, que debe ofrecer ganancia económica para los socios capitalistas, es bueno considerar que la aplicación de los sistemas o modelos de calidad reconocidos contribuirá, en gran medida, a que se logre tener una empresa altamente redituable.

La necesidad absoluta del manual de calidad, tal como se sugiere en la serie ISO, y la aplicación de un modelo de calidad que incluya las GMP's, sería entonces una forma mucho más completa de asegurar la calidad y obtener beneficios económicos.

El manual QSR, que corresponde a la regulación del área de suministros médicos para la salud (desde cualquier tipo de sonda hasta aparatos complejos empleados en medicina), menciona una serie de pasos que podrían conjuntarse en un manual muy similar a los modelos ISO y a las GMP's. Esto demuestra que la aplicación de GMP's es extensa y en cualquier tipo de industria o empresa de servicios, la aplicación de los modelos de calidad la hacen crecer.

Por otra parte, la norma 059 que regula en México a la Industria Farmacéutica puede ser suficiente, (si se sigue de manera rigurosa y en conjunto con otras normas de apoyo como las mostradas en el apéndice 1), para satisfacer una auditoría de la FDA.

Es importante para la Industria Farmacéutica en México una certificación por parte de la FDA, ya que solo así es posible comercializar sus productos en territorio norteamericano, para lo cual no sería suficiente una certificación ISO-9000.

Lo más importante para lograr cualquier tipo de certificación o cumplir correctamente cuando se hacen revisiones por parte de la Secretaría de Salud en la Industria Farmacéutica (o en cualquier empresa), es la conciencia de todas las personas que laboran directa o indirectamente en la compañía. Es lo que se llama motivación acompañado de capacitación e instrucción adecuadas. Es una de las razones por las cuales las regulaciones farmacéuticas exigen capacitación en buenas prácticas de manufactura, en donde se enfatiza la importancia del trabajo de las personas dado el tipo de producto, además de involucrarse y comprometerse con los requerimientos oficiales.

Con ello se demuestra que la normatividad puede ser un fuerte apoyo para obtener productos de calidad, no solo en la Industria Farmacéutica, sino en cualquier otra, por lo que los modelos de calidad o la normatividad oficial no deben ser vistos como trámites o acreditaciones que ofrecen un sello a nuestros productos, sino como la herramienta de uso diario que da armonía y dirección a nuestro trabajo y que nos permite sentirnos satisfechos con lo que hacemos y desarrollarnos.

APÉNDICE I

NORMAS OFICIALES MEXICANAS RELACIONADAS CON LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA..

Nº DE NORMA	NOMBRE	ESTADO ACTUAL	FECHA DE EMISIÓN
NOM-059-SSA1-1993	Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica.	Norma oficial	31/07/98
NOM-073-SSAI-1993	Estabilidad de medicamentos.	Norma oficial	8/03/96
	Que establece las especificaciones sanitarias de instalaciones del laboratorio de control de calidad para la industria químico farmacéutica.	Proyecto	26/07/95
	Que establece los requisitos mínimos para la calibración de instrumentos que utilizan en el laboratorio de control de calidad de la industria químico-farmacéutica.	Proyecto	27/03/95
NOM-102-SSAI-1994	Que establece los requisitos para el registro de resultados analíticos del laboratorio de control de calidad de la industria químico-farmacéutica.	Proyecto	29/03/95
NOM-103-SSAI-1994	Registros de control de uso de instrumentos y equipo de control de calidad para la industria químico-farmacéutica.	Proyecto	29/03/95
NOM-104-SSAI-1994	Que establece el manejo de sustancias químicas de referencia.	Proyecto	30/03/95
NOM-177-SSAI-1998	Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados.	Norma oficial	29/09/98
NOM-164-SSAI-1998	Buenas prácticas de fabricación para fármacos.	Proyecto	16/12/98
NOM-176-SSAI-1998	Validación de proveedores de fármacos y materias primas para la elaboración de medicamentos de uso humano.	Proyecto	20/01/99
	Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.	Norma oficial	7/05/99

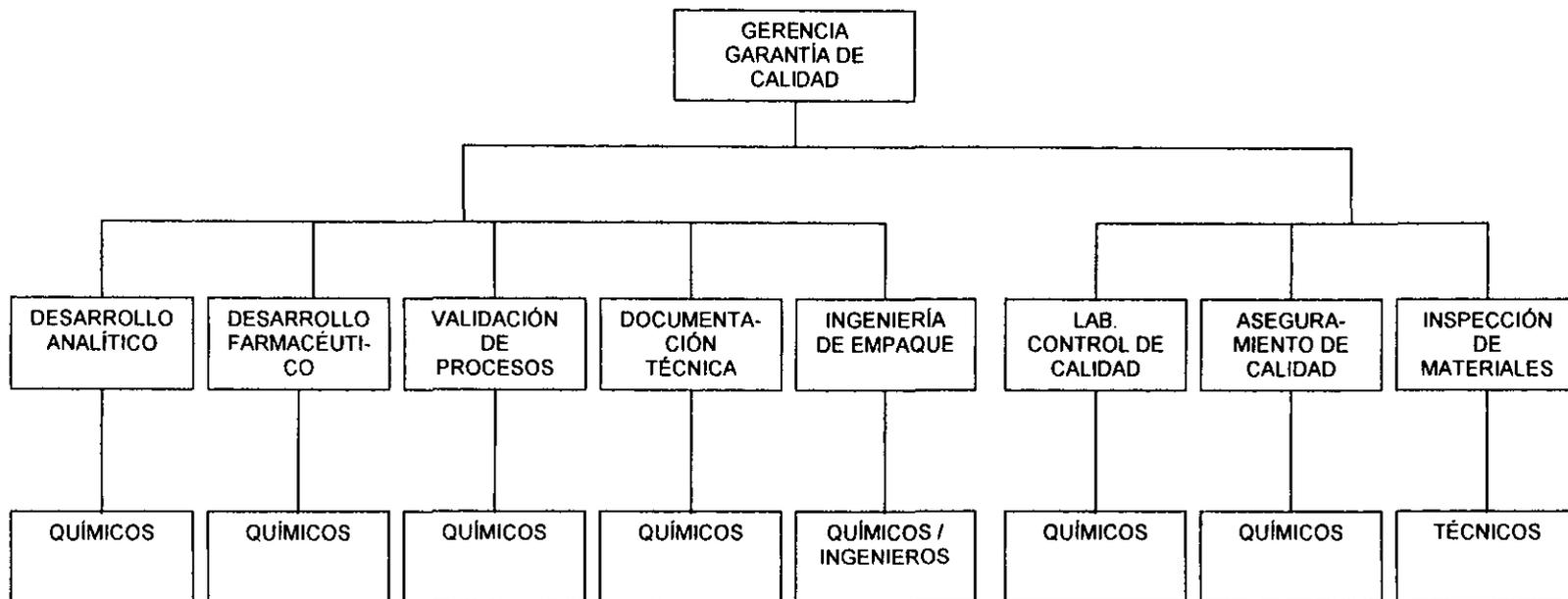
APÉNDICE 2

Normas Mexicanas del Sistema de Calidad publicadas hasta mayo de 1995.

MEXICANA	INTERNACIONAL	NOMBRE
NMX-CC-001: 1995 IMNC	ISO-8402: 1994	Administración de la calidad – Vocabulario
NMX-CC-002/1: 1995 IMNC	ISO-9000/1: 1994	Normas para administración de la calidad y aseguramiento de la calidad. Parte 1: Directrices para selección y uso.
NMX-CC-003: 1995 IMNC	ISO-9001: 1994	Sistemas de calidad. Modelo para el aseguramiento de la calidad en diseño, desarrollo, producción, instalación y servicio
NMX-CC-004: 1995 IMNC	ISO-9002: 1994	Sistemas de calidad. Modelo para el aseg. de la calidad en producción, instalación y servicio
NMX-CC-005: 1995 IMNC	ISO-9003: 1994	Sistemas de calidad. Modelo para el aseg. de la calidad en inspección y pruebas finales
NMX-CC-006/1 1995 IMNC	ISO-9004/1: 1994	Administración de la calidad y elementos del sistema de calidad. Parte 1. Directrices
NMX-CC-006/2 1995 IMNC	ISO-9004/1: 1994	Administración de la calidad y elementos del sistema de calidad. Parte 1. Directrices
NMX-CC-007/1: 1993 IMNC	ISO 10011/1: 1990	Directrices para auditar sistemas de calidad. Parte 1. Auditorías
NMX-CC-007/2: 1993 IMNC	ISO 10011/3: 1991	Directrices para auditar sist. de calidad. Parte 2. Administración del programa de auditorías
NMX-CC-008: 1993 IMNC	ISO 10011/2: 1991	Criterios de calificación para auditores de calidad
NMX-CC-009: 1992 IMNC	EN-45012	Criterios generales para los organismos de certificación de sistemas de calidad
NMX-CC-010: 1992 IMNC	EN-45011	Criterios generales para los organismos de certificación de productos
NMX-CC-011: 1992 IMNC	EN-45013	Criterios generales para los organismos de certificación de personal
NMX-CC-012: 1992 IMNC	EN-45013	Criterios generales referentes a la declaración de conformidad de los proveedores
NMX-CC-013: 1992 IMNC	EN-45001 ISO/IEC Guide 25	Criterios generales para la operación de los laboratorios de pruebas
NMX-CC-014: 1992 IMNC	EN-45002	Criterios generales para la evaluación de los laboratorios de pruebas
NMX-CC-015: 1992 IMNC	EN-45003 ISO/IEC Guide 58	Criterios generales relativos a los organismos de acreditamiento de laboratorios
NMX-CC-016: 1993 IMNC	ISO/IEC Guide 39	Requisitos generales de acreditamiento de unidades de verificación
NMX-CC-017/1: 1995 IMNC	ISO 10012/1: 1992	Requisitos de aseguramiento de calidad para equipo de medición. Parte 1. Sistema de confirmación metrológica para equipo de medición
NMX-Z-109: 1992	ISO/IEC Guide 2	Términos generales y sus definiciones referentes a la normalización y actividades conexas

APÉNDICE 3

ORGANIZACIÓN TÍPICA DEL ÁREA DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA



BIBLIOGRAFÍA

1. Code of Federal Regulations. Food and Drugs. Title 21. Parts 200 to 299. 1996.
2. Despertad. 22 abril 2000.
3. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Asociación Farmacéutica Mexicana. Vol. 28 N° 6. Nov-Dic 1997.
4. Informacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana. Vol. 4 N° 4. Ago-Sep 1997.
5. Norma Mexicana IMNC. NMX-CC-003:1995 IMNC.ISO 9001:1994. Sistemas de calidad-Modelo para el aseguramiento de la calidad en diseño, desarrollo, producción, instalación y servicio.
6. Norma Oficial Mexicana. NOM-059-SSA1-1993. Buenas prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria Químico-Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
7. Tezlaff, R. F. GMP documentation requirements for automated systems. Pharm Technology, 16(4). 1992.
8. COWEN, David. HELFAND, William. Pharmacy: an illustrated history. Harry N. Abrams Inc., Publishers, New York. 1990.
9. CARDARELLI, Joseph. A validation Gudline for GMP Compliance. WWW.APICS.org. 1997.