



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PROPUESTA DE UN MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA UNA PLANTA DE MEDIOS DE CONTRASTE ORAL.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

ANDREA EUGENIA ORTEGA CALIXTO



MEXICO, D.F.

2005



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

m. 341267



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.

---

---

Jurado Asignado:

Presidente                      Prof. Ma. Del Socorro Alpizar Ramos

Vocal                              Prof. Francisco García Olivares

Secretario                      Prof. José Sabino Samano Castillo

1° Suplente                      Prof. Raúl Lugo Villegas

2° Suplente                      Prof. Ivan Alejandro Franco Morales

Sitio donde se desarrolló el tema:

Mallinckrodt Medical, S.A. de C.V.  
Calz. Ermita Iztapalapa 1514, Barrio de San Miguel, México, D.F.

Asesor del tema:

Ma. Del Socorro Alpizar Ramos



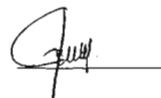
Supervisor técnico:

Francisco Ayala Villafuerte



Sustentante:

Andrea Eugenia Ortega Calixto



---

---

Al ser, a la luz de mi camino, al dueño de mi vida a quien pone las palabras en mi boca, me guía y me mueve las manos, al comienzo que me levanta y me lleva cargando, sin llegar al cansancio, al que día con día me da ánimos de seguir adelante, porque siempre esta de mi parte y le da gran valor a cada acto de mi vida sin censurarlo.....

Al eterno....



---

---

A mi familia,

Porque día a día fortalecen mi esencia.... porque a pesar de todo, el tiempo sana las heridas y hace más profundo el sentimiento.

A mis padres por darme la oportunidad de vivir y hacer de mí esta mujer, a mi papá por el cariño que nos une a pesar de la distancia, a mi mamá por ese esfuerzo de sacarnos adelante, por hacer de tus hijos lo que somos.

A Nadia y a Xavier, porque aún estamos aquí, por las alegrías y las desdichas que hemos pasado, porque su presencia me ayuda a definir mis pasos y mi propia visión.



---

---

A David,

Gracias chiquito por encontrarme y quedarte a crecer conmigo, por estar en el momento justo, por tu paciencia y dedicación en cada uno de mis intentos.

Gracias por el instante en el que un si cambio nuestras vidas, por arriesgarte a cruzar el abismo tomándome de la mano, porque lo mejor de las peleas son las reconciliaciones, porque es justificar las lágrimas y volver a tener razones para reír, porque he encontrado el sentido de la vida, la felicidad y la desdicha.



---

---

A mis eternos amigos, compañeros, cómplices, maestros, hermanos, porque en cada uno de ustedes aprendí enormes lecciones de vida, gracias por dejarme compartir su éxito y sentirlo también, por darme ese empujón de entusiasmo por la vida con la lección de fortaleza hasta el fin del camino.

A Guadalupe, por ser mi hermana del alma, por escucharme en los momentos de asfixia, por tu compañía, por ser una constante intensa en mi vida, por el camino que hemos trazado frente a nosotras, por el perdón y la continuidad.....

A Fabiola, por ser la mejor compañera que pude tener, por tu paciencia y consejo en esa etapa de locura, por ser mi escudo y mi espada en el camino, tengo tanto que decirte.....

A Hilda, Erendira, Tania B., Reynaldo, Mario, porque los años no pasan en balde y van reforzando nuestra amistad, gracias por todas las palabras de aliento y por su presencia en mi vida.....

A Nadia y a Toño, gracias por acompañarme por la cuesta más difícil del camino por llegar con tanta fuerza y quedarse conmigo.....

A Manuel, gracias por el comienzo del vuelo, por enseñarme y compartir conmigo la intensidad y la esencia de tu vida, en donde quiera que estés, mil gracias.....

A Tania O., Violeta Carlos, Abel, Fany, Karim, Tere, Tina, Nallely, Alberto, Alma, Elpidio, Dairo, Héctor, Alonso, Emilio, Alejandra y a todos aquellos que por premura de tiempo y espacio no llegase a nombrar, por hacer más ameno el camino, por el gusto de conocerlos y compartir con ustedes la etapa más importante de mi vida y hacer posible lo que tanto anhelaba.....

A mis compañeros de trabajo, Carlos, Daniel, Luis Michele, Ing. Ayala, Ing. Patiño, Ing. Omar, porque ha sido difícil emprender el vuelo profesional, por su apoyo y por compartir su experiencia conmigo, por la oportunidad de trabajar con ustedes.

Gracias.



---

---

A Socorro,

Con un grandísimo respeto y agradecimiento por compartir su tiempo y sus conocimientos en este trabajo, por su paciencia y dedicación.

A mis sinodales,

Gracias por ser partícipes en esta etapa para concluir mis estudios, gracias por el tiempo dedicado a la revisión de mi trabajo y por sus sabios consejos.





---

---

PROPUESTA DE UN MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN  
PARA UN LABORATORIO DE MEDIOS DE CONTRASTE

---

---

## INDICE

	Página
1. Introducción	7
2. Antecedentes	8
2.1 Medios de Contraste	9
2.1.1 Clasificación de los Medios de Contraste	10
2.1.2 Reacciones adversas causadas por los Medios de contraste	10
2.1.3 Dosis y administración de los Medios de Contraste	13
2.2 Medios de Contraste a base de Sulfato de Bario	15
2.2.1 Propiedades de los Medios de Contraste a base de Sulfato de Bario	15
2.2.2 Aplicación de los Medios de Contraste a base de Sulfato de Bario	16
2.3 Buenas Prácticas de Fabricación	18
2.3.1 Antecedentes	18
2.3.2 Normas ISO 9000	21
3. Manual de Buenas Prácticas de Fabricación	23
3.1 Estructura del Manual de Buenas Prácticas de Fabricación	24

---

---

<b>4. Procedimientos Estándar de Operación</b>	<b>27</b>
<b>4.1 Redacción de Procedimientos Estándar de Operación</b>	<b>27</b>
4.1.1 Asignación de la clave de identificación del Procedimiento Estándar de Operación	28
4.1.2 Datos que debe llevar el encabezado	29
4.1.3 Contenido del Procedimiento Estándar de Operación.	29
4.1.4 Emisión y Control de los Procedimientos	30
<b>5. Propuesta del Manual de Buenas Prácticas de Fabricación para un laboratorio de Medios de Contraste.</b>	<b>31</b>
<b>6. Conclusiones</b>	<b>83</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>86</b>

---

---

## INDICE DE TABLAS

	Página
1. Clasificación de los Medios de Contraste	11
2. Indicaciones Terapéuticas de los Medios de Contraste	13

---

## 1 Introducción

El diagnóstico mediante imágenes es una técnica empleada en la determinación del origen, condición y/o evolución de una enfermedad. Este método se basa en la formación de las imágenes mediante la absorción de rayos X por cavidades u órganos del cuerpo. Sin embargo, la interacción de los rayos X con los tejidos depende en gran medida de la densidad y los átomos presentes en la zona irradiada, esto hace necesario el empleo de sustancias que potencian la utilidad de las técnicas radiográficas y los procedimientos de tomografía computarizada.

Los medios de contraste radiológico, son sustancias que gracias a su elevado número atómico aumentan la densidad de la cavidad u órgano permitiendo una mayor absorción de los rayos X.

En los inicios de la investigación de los medios de contraste para el organismo, se realizaba en base a la efectividad del medio de contraste sin considerar las reacciones adversas que en muchas ocasiones fue la causa de muerte de los pacientes, debido al uso de sustancias que demostraron ser buenos contrastantes pero tóxicos para el organismo, lo que provocó que existiera cierta desconfianza en el uso de los mismos.

Actualmente la producción de medios de contraste se ha enfocado en la búsqueda de elementos con número atómico elevado y que a su vez fueran no tóxicos para el organismo, esta investigación considera también características fisicoquímicas de las preparaciones tales como la viscosidad, osmototoxicidad, el carácter iónico y el tipo de solubilidad de las preparaciones con el fin de disminuir las reacciones adversas que pueden causar.

Los medios de contraste más empleados son aquellos que están fabricados a base de yodo y sulfato de bario, ya que ambos compuestos tienen una baja o nula reactividad química en el organismo, lo que permite sean empleados presentando mínimas reacciones adversas en la mayoría de los casos.

Los medios de contraste, auxiliares de diagnóstico son considerados como fármacos para su fabricación, lo que implica que deben estar sujetos a las Buenas Prácticas de Fabricación para garantizar que cuenten con los requerimientos de seguridad y calidad para hacer confiable su consumo.

Como consecuencia de la globalización de mercados, la exigencia de consumidores y la competencia de empresas, las Buenas Prácticas de Fabricación se han convertido en un sistema de calidad, lo que ha provocado que muchas empresas decidan establecer un nuevo concepto de calidad más allá de la estrecha descripción de las características propias del producto, implementando programas en toda la organización para establecer y asegurar la mejora continua de la calidad teniendo como objetivo la satisfacción del cliente y la disminución de errores.

---

## 2 ANTECEDENTES

---

## 2.1 Medios de Contraste Orales

Los rayos X, descubiertos en 1895 por Wilhelm Conrad Röntgen, son un tipo de radiación altamente energética, de carácter ionizante, que proviene de la desintegración de átomos inestables (radioactivos) (Santos J, 2000). Cuando un cuerpo o parte de él es sometido a una fuente de rayos X, la radiación atraviesa el cuerpo y es detectada mediante una película fotográfica (radiografía), una pantalla especial (radioscopia) o por un ordenador (tomografía computarizada). La radiación interactúa con los tejidos en un grado que está determinado por la energía de radiación y por la densidad y el tipo predominante de átomos de la zona corporal irradiada. Así, los tejidos más densos, como el óseo, formado por elementos como el Calcio y Fósforo, absorben parte de la radiación y proporcionan una imagen directa, mientras que los tejidos menos densos o blandos, formados por moléculas orgánicas que contienen Carbono, Hidrógeno, Oxígeno y Nitrógeno, permiten que pase a través de ellos una mayor cantidad de radiación y son apreciados con dificultad por lo que la imagen radiográfica no se diferencia del entorno, éste es el punto de partida para la investigación con los medios de contraste (Pedrosa C., 1997).

Los medios de contraste radiológico, son sustancias químicas de moléculas complejas formadas por uno o más átomos de elevado número atómico y alta densidad que actúan absorbiendo los rayos X, y que al contacto con el torrente sanguíneo o bien al recubrir alguna cavidad u órgano aumentan su densidad, permitiendo que contrasten con las estructuras vecinas (catálogo de especialidades farmacéuticas, 2000).

Con la necesidad de opacificar diversas estructuras para los estudios radiológicos empleando elementos con un número atómico elevado y a su vez no tóxicos para el organismo, en 1896, el Bismuto, como subnitrito o carbonato, fue empleado por Hemmeter en Alemania, J. Ch. Roux y V. Baltazar en Francia y Canon en E.U.A. para la radiografía del tubo digestivo, sin embargo provocó graves intoxicaciones debido a que estos compuestos se solubilizaron en el tránsito intestinal, por lo que fueron reemplazados por el Bario en forma de Sulfato (por Gunther y Bachena en 1911; Krause et Schilling, 1912), y es ampliamente utilizado en la práctica diaria como suspensión fina (revisado en Elías A, 1973; Pedrosa C, 1997).

Otros elementos que fueron empleados como medios de contraste fueron el Torio en el estado de bióxido coloidal, que fue retirado por ser altamente radioactivo; la Plata en nitrato o coloide, fue empleado para opacificar las vías urinarias, pero al ser causa de graves nefritis fue descartado; los halógenos suelen fijarse fácilmente sobre un soporte orgánico, por lo que son buenos opacificantes, sobretudo el Bromo y el Yodo, siendo este último el más empleado debido a que absorbe en la región de los rayos X empleados en los diagnósticos radiológicos, así en 1919, se realizan las primeras pielografías utilizando yoduro de potasio. En 1923, Osborne introduce al mercado los primeros compuestos iodados hidrosolubles (Colodenco D, 2001)

---

---

El primer medio de contraste hidrosoluble fue utilizado en el año de 1930 y fue perfeccionado en los años 1950 a 1954, sus componentes esenciales fueron el sodio y la meglumina, los cuales se disocian al contacto con la sangre y producen una serie de reacciones adversas importantes en el Sistema nervioso central y periférico, así como en el corazón (Dena E, 2001).

En 1969, se desarrolló el primer medio de contraste no iónico, cuya característica es no contener sodio y meglumina, por lo que tampoco se disocian al contacto con la sangre, por lo que ofrecen cierta seguridad dado su bajo índice de reacciones adversas (Santos J, 2000).

### **2.1.1 Clasificación de los medios de Contraste**

Los medios de contraste pueden clasificarse como iónicos y no iónicos, los iónicos fueron los primeros en utilizarse en angiografía, reservados a la urografía intravenosa, aunque en la actualidad éstos han sido reemplazados por los no iónicos, ya que ofrecen la ventaja de una mejor tolerancia intravenosa y subaracnoidea así como menor osmotoxicidad (Manzanedo M, 1999); como medios de contraste positivos y negativos, los medios de contraste negativos comprenden a los gases, aire y el CO<sub>2</sub>, mientras que los positivos incluyen al Sulfato de Bario y los medios de contraste iodados; estos últimos se subdividen en medios de contraste liposolubles, insolubles en agua (forman suspensiones no estables en agua) y los iónicos; o bien como medios de contraste orgánicos (Hidrosolubles) e inorgánicos (Sulfato de Bario), yodados (Hidrosolubles) y no yodados (Sulfato de Bario) (Dena E, 2001). En la tabla 1, se muestra la clasificación general de los medios de contraste.

Los medios de contrastes también pueden clasificarse por su vía de administración en intravenosa, intraarterial, intramuscular, intratecal (espacio subaracnoideo en mielografías), intracavitario, en fistulas (fistulografía); o bien por su vía de eliminación en hepática, renal, salival, pulmonar, o mediante heces, entre otros (Santos J, 2000).

### **2.1.2 Reacciones adversas causadas por los medios de contraste.**

Los medios de contraste, como cualquier otra sustancia extraña al cuerpo pueden producir reacciones no deseadas o inesperadas, que al manifestarse clínicamente son considerados como reacciones adversas. Estas reacciones pueden clasificarse según sus mecanismos como Tóxicas y Pseudoalérgicas o anafilactoideas (Colodenco D, 2001).

Las reacciones tóxicas o reacciones fisioquimotóxicas, se producen por acción de la estructura química del compuesto sobre las células de vasos sanguíneos, en proteínas y sistemas enzimáticos, provocando cambios hemodinámicos en dichos órganos y estructuras (Wilburg L, 1996).



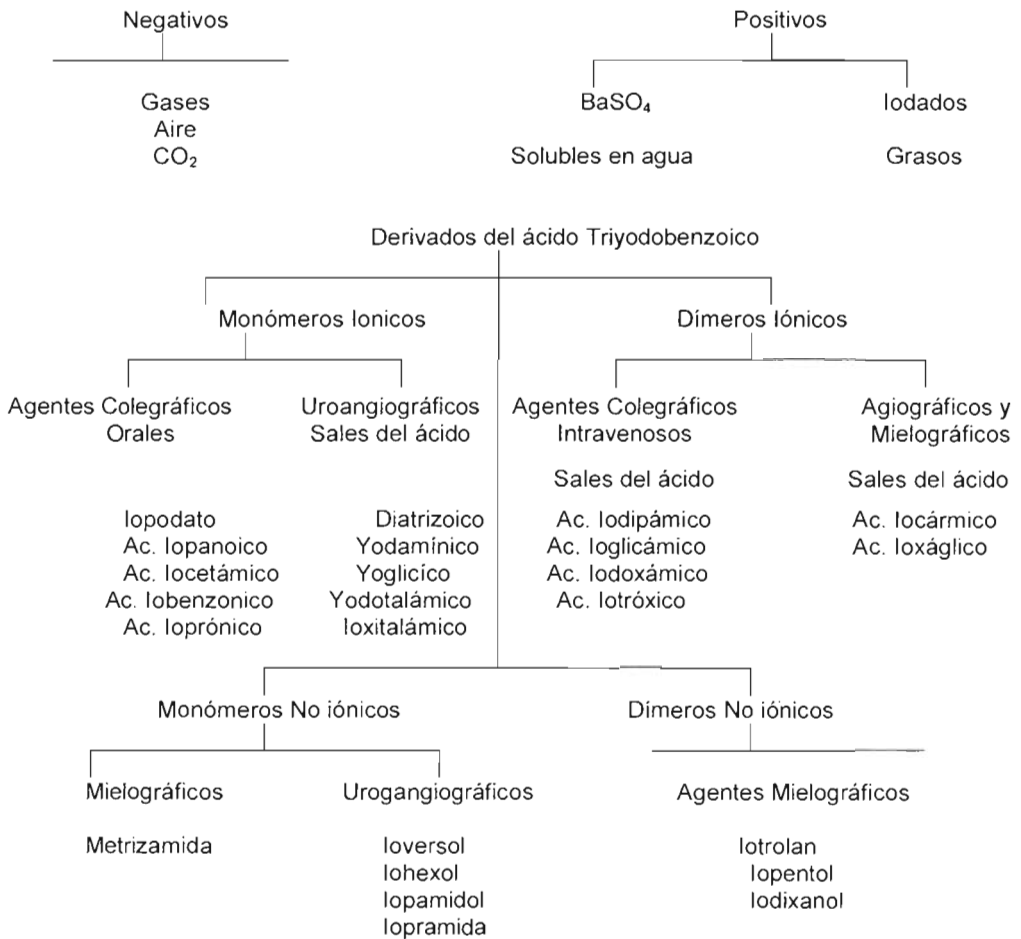


Tabla 1. Clasificación general de los medios de contraste (Fuente: Curso de radiología, Espinosa P, mkg, 1998)

---

---

Estas reacciones son más frecuentes en personas con enfermedades asociadas al daño renal o cardíaco, están relacionadas con la cantidad del medio de contraste administrado, suelen ser reversibles a menos de que exista daño grave en enfermedad preexistente como la diabetes, hipertensión, colagenopatías, policitemia, mieloma múltiple, la deshidratación es la condición clínica que predispone el daño renal, por lo que es recomendado que el paciente se encuentre bien hidratado antes y durante la administración del medio de contraste. La aparición de estas reacciones esta relacionadas con las propiedades físicas del medio de contraste, tales como la osmolaridad, viscosidad, concentración de yodo, la dosis o volumen del medio de contraste administrado (Pedrosa C, 1997; Ridley L, 1998)

Las reacciones pseudoalérgicas o anafilactoideas, también llamadas reacciones idiosincráticas, suelen presentarse por acción directa del medio de contraste sobre células que almacenan mediadores químicos (como la histamina) que al liberarse, pueden provocar una respuesta antígeno-anticuerpo con manifestaciones de tipo alérgico como urticaria, edema, asma, rinitis y shock. Estas reacciones no dependen de la presencia de la inmunoglobulina (IgE) lo que hace imposible su detección previa o anticipada, e invalida toda prueba o test de alergia previo a la administración de medios de contraste (Wilburg L, 1996).

Las reacciones adversas también pueden clasificarse de acuerdo a su grado de severidad como leves, moderadas, graves. Las reacciones leves constituyen el 99% del total de las reacciones. Incluyen síntomas tales como náuseas, calor generalizado y enrojecimiento de la cara. No necesitan tratamiento y ceden espontáneamente en pocos minutos (Colodenco D, 2001).

Las reacciones moderadas significan el 1% de todos los casos, se manifiestan como urticaria difusa, edema, broncoespasmo leve y vómito, puede presentarse flebitis química (debido a la inyección endovenosa) pero es de aparición tardía. Estas reacciones requieren de tratamiento (Colodenco D, 2001).

Las reacciones graves suelen aparecer en aproximadamente el 0.1% del total de las reacciones adversas, se trata de urticaria generalizada, edema de laringe, hipotensión, broncoespasmo severo o shock. Requieren de tratamiento en hospital y pueden llevar a la muerte por insuficiencia cardiorrespiratoria y daño neurológico irreversible por hipotensión e hipoxia (Manzanedo M, 1999; Colodenco D, 2001).

### 2.1.3 Dosis y administración de los medios de contraste

La elección del medio de contraste está en función de un criterio selectivo, tomando la decisión adecuada según las circunstancias para cada caso, considerando las características del medio de contraste, el tipo de estudio y las probables reacciones adversas que pudieran existir. En la tabla 2, se describen las aplicaciones de los medios de contraste las indicaciones para la elección del medio de contraste.

Estudio	Indicaciones
<b>Urografía</b>	Se emplean productos con bajo peso molecular e hidrosolubles y con un bajo índice de unión a las proteínas plasmáticas, con el fin de facilitar la filtración glomerular del contraste y su paso a través del tracto urinario.
<b>Angiografía</b>	Se emplean productos con bajo peso molecular, hidrosolubles y con alto índice de unión a las proteínas plasmáticas. Es importante que tengan una baja viscosidad para facilitar una inyección intravenosa rápida, así como una elevada radiodensidad para contrarrestar la dilución del contraste en el volumen sanguíneo.
<b>Radiografía Gastrointestinal</b>	Deben ser no absorbibles por vía oral, capaces de formar un tapiz homogéneo sobre la mucosa digestiva y no interferir con las secreciones intestinales ni producir imágenes radiográficas irreales. Su prototipo es el sulfato de bario.
<b>Colecistografía y Colangiografía</b>	La vía intravenosa, se prefieren moléculas que presenten en su estructura una función ácida libre, con el fin de potenciar su excreción con la bilis. Esto es debido a que existe un sistema biliar de transporte selectivo de tipo aniónico específico para ácidos orgánicos. Se prefieren derivados de alto peso molecular y con elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas, con el fin de impedir una excreción renal rápida (ácido iotróxico). Por el contrario, en colecistografía oral se requieren moléculas pequeñas, suficientemente solubles en los fluidos gastrointestinales y suficientemente lipófilas como para difundir a través de las membranas de la mucosa (ácido iopanoico). Se suelen administrar conjuntamente con comidas extragrasas.
<b>Mielografía</b>	Los contrastes radiológicos para médula espinal no requieren nada especial, aunque habitualmente son empleados derivados hidrosolubles de carácter no iónico como iotrolán.

Tabla 2. Indicaciones de los medios de contraste en sus aplicaciones (Fuente: [www.cof.es/pam220/varias/diagnost.htm](http://www.cof.es/pam220/varias/diagnost.htm))



---

---

El medio de contraste ideal (Dector, 2000), es aquel que:

- No penetra en la membrana celular
- No cruza la barrera hematoencefálica
- Tiene rápida eliminación renal
- Posee una alta dosis letal media
- Tiene mínimos efectos secundarios
- Ofrece excelente opacificación a rayos X
- No interfiere con las funciones fisiológicas del organismo
- No produce efectos tóxicos

La dosis con relación al volumen y la concentración del medio de contraste a usar debe ser cuantificada e individualizada considerando factores como la edad, peso corporal, diagnóstico previo, estructura o área a examinar, proceso de la enfermedad que cursa el paciente y su historial médico, la identificación de grupos de riesgo, metodología de exploración imagenológica, el equipo y la técnica empleada (Dector C, 2000; Santos J, 2000).

Actualmente los medios de contraste más utilizados son los contrastes iodados y los baritados. Generalmente los contrastes iodados son moléculas orgánicas, ya que en esta forma su reactividad química es mínima, permite modular la hidro o liposolubilidad del compuesto lo que hace posible manejar su farmacocinética, suelen emplearse en gran variedad de técnicas de diagnóstico incluso en la Tomografía computarizada, sin embargo es necesario considerar las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos como la osmolalidad, viscosidad, concentración de yodo, el volumen total o dosis, ya que son causa de una mayor incidencia en las reacciones adversas (catálogo de especialidades farmacéuticas 2000). Los contrastes baritados debido a la prácticamente nula reactividad química del bario, se utilizan en forma de sales inorgánicas, lo que evita que existan efectos biológicos significativos, estos medios de contraste se emplean en el diagnóstico de una amplia variedad de procesos esofágicos, gástricos e intestinales, aunque su baja sensibilidad limita su utilidad en procesos de diagnóstico como la endoscopia o la medicina nuclear (Pedrosa C, 1997).

---

---

## 2.2 Medios de Contraste a base de Sulfato de Bario

El Sulfato de Bario es un material insoluble el cual debido a su densidad, provee un contraste positivo durante el análisis con rayos X. El sulfato de Bario no es absorbido, ni se biotransforma en el tracto gastrointestinal y es eliminado del cuerpo en las heces. El grado de eliminación está en función del tiempo de tránsito gastrointestinal.

El Sulfato de Bario ( $\text{BaSO}_4$ ) se presenta como cristales polimorfos o como polvo fino impalpable, pesado, blanco, inodoro e insípido. Tiene un peso molecular de 233.4 g/mol. Es inerte y casi inabsorbible por el tubo digestivo, es suspensible sólo en agua, ligeramente soluble en ácido clorhídrico y nítrico y en soluciones de muchas sales. Se conoce como Sulfato de Bario, Bari Sulfas, Barita Sintética, Espermita o Barita artificial.

El sulfato de Bario puede ser obtenido por reacción del Ácido Sulfúrico con Hidróxido de Bario, o bien por medio de la mezcla de las soluciones de Cloruro de Bario y Sulfato de Sodio.



La dosis varía según el tipo de examen a realizar con un límite de concentración de las suspensiones de 20 a 92 %, la cantidad de Sulfato de Bario que se administra normalmente para estudios del tracto gastrointestinal varía de 120 a 240 g, y va a depender de la talla, la edad las áreas de estudio y la técnica que se va a emplear (Espinosa P, 1994).

Como precaución al prescribir el Sulfato de Bario debe ser diferenciado del Sulfuro de Bario, el cual es tóxico. Esta contraindicado en la obstrucción del colon, en caso de perforación gastrointestinal, en fístula traqueo-esofágica, en inflamación o lesiones neoplásticas y en pacientes con estenosis pilórica.

### 2.2.1 Propiedades de los Medios de Contraste a base de Sulfato de Bario

Las propiedades más importantes para desarrollar un medio de contraste de Sulfato de Bario son (Sutton, D, 1980):

- El Sulfato de Bario debe ser químicamente puro, ya que contaminantes como el carbonato de Bario llegan a ser venenosos.
- El tamaño de partícula es proporcional al grado de sedimentación, por lo que mientras más pequeña sea la partícula de Sulfato de Bario más estable es la suspensión.

-

- 
- 
- Medio no iónico. La carga de la partícula del Sulfato de Bario influencia en la velocidad de agregación de las partículas. Las partículas cargadas se atraen unas a otras formando partículas más grandes las cuales sedimentan más fácilmente. En medios gástricos la atracción de las partículas es mayor, provocando mayor sedimentación en el estómago.
  - El pH de la suspensión de Sulfato de Bario debe ser de alrededor de 5.3, ya que soluciones más ácidas pueden aumentar su acidez con el medio gástrico dando como resultado la precipitación de la suspensión en el estómago.
  - Sabor agradable. La reducción del tamaño de partícula reduce en su mayoría el sabor yesoso de la suspensión de Sulfato de Bario, muchas preparaciones adicionan un agente saborizante el cual enmascara el sabor desagradable.

Las principales ventajas de los medios de contraste hidrosolubles baritados son:

- Debido a que el Sulfato de Bario tiene una absorción poco significativa por el intestino hace que el contraste no se degrade significativamente en su paso a través del mismo.
- Permite realizar técnicas de doble contraste con el recubrimiento de la mucosa con una fina capa durante un periodo de tiempo largo que permite la introducción de un contraste negativo sin degradación significativa.

La desventaja del uso de estos medios de contraste es que el Sulfato de Bario es tóxico cuando escapa al mediastino o a los tejidos blandos extraperitoneales provoca una reacción inflamatoria con fibrosis extensas, mediastinitis severas y peritonitis por perforación de viscera hueca, que tiene elevados índices de morbilidad y mortalidad (Sutton, D, 1980).

### **2.2.2 Aplicaciones de los medios de contraste a base de Sulfato de Bario (revisado en [www.mkg.com](http://www.mkg.com))**

- Broncografía
- Cistouretrografía
- Angiografía cerebral
- Estudios Gastrointestinales

La presentación de las preparaciones comerciales es variada, existen las suspensiones, el polvo para suspensión, enemas y pastas.

- Scheribar AD ®: Sulfato de Bario, polvo para suspensión al 98%, se emplea en radiografía de doble contraste de esófago, estómago y duodeno.
- Scheribar. Sulfato de Bario 264.33 g, suspensión en vaso y bolsa, se emplea en la radiografía del aparato digestivo.

- 
- 
- Scheribar BJ. Sulfato de Bario, polvo citratado oral; Sulfato de Bario, polvo citratado rectal, en vaso y bolsa de 570 g, empleados en estudios gastrointestinales con doble contraste.
  - Tonopaque. Sulfato de Bario, polvo para suspensión al 60 % w/w (100% w/v), se emplea como medio de contraste en el diagnóstico del tracto gastrointestinal por rayos X.
  - Anatrast. Sulfato de Bario, pasta al 55% w/w (100% w/v), se usa ampliamente en estudios defecográficos.
  - Tomocat y Tomocat 1000. Sulfato de Bario, suspensión al 5 % w/v, es un auxiliar diagnóstico para la tomografía computarizada del tracto gastrointestinal.
  - Bear-e-yum CT. Sulfato de Bario, suspensión pediátrica al 1.5% w/w (w/v), se utiliza como auxiliar diagnóstico en tomografía computarizada del tracto gastrointestinal por rayos X.

El empleo de los medios de contraste a base de Sulfato de Bario pueden causar reacciones adversas por la administración oral, por lo general, estas reacciones han sido asociadas con la administración o las condiciones patológicas del paciente. Se debe administrar con sumo cuidado en aquellos pacientes que han demostrado hipersensibilidad a las fórmulas de Sulfato de Bario. El vómito después de la administración oral, puede causar neumonías por aspiración pudiéndose presentar paro cardiorrespiratorio en niños por esta condición. Las reacciones más frecuentes (en menos de 1 de cada 1000 pacientes) son:

- Hipersensibilidad
- Diarrea
- Calambres

Los menos frecuentes son:

- Neumonía por aspiración
- Apendicitis por Bario
- Perforación intestinal y peritonitis

Se estima que las reacciones alérgicas al Sulfato de Bario ocurren en menos de 2 casos por millón, aunque se ha reportado que esta ocurrencia ha ido aumentando. Las causas de estas reacciones son desconocidas, pero puede ser que los excipientes utilizados en la suspensión de Bario, medicamentos como el glucagón y la exposición al látex pueden ser los causantes, tal es el caso de la reacción anafiláctica a causa de la carboximetilcelulosa sódica, excipiente que mantiene la suspensión y previene la precipitación de la suspensión del bario en el intestino (Valverde E, 1998).

---

---

## 2.3 Buenas Prácticas de Fabricación.

### 2.3.1 *Antecedentes.*

La calidad y seguridad de fármacos y alimentos ha marcado la necesidad de tener control sobre los productos manufacturados. El primer decreto promulgado por el rey John de Inglaterra en el año de 1202, el cual prohibía la adulteración del pan y/o sus ingredientes (Vázquez M, 2001).

En Estados Unidos, la regulación de alimentos y fármacos comienza en la época de la colonia, en 1848 se promulgó la Ley de Importación de Fármacos, esta ley dictaba los controles federales para la inspección y distribución de fármacos con el fin de evitar la entrada de fármacos adulterados. Para 1897, se creó la Ley de importación del té, la cual aseguró al consumidor la inspección de todo el té que llegaba a los puertos de Estados Unidos ([www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)).

En 1898, se creó la Comisión de Estándares para alimentos, encabezada por el Dr. Wiley, estos estándares fueron adoptados por los estados. Esta comisión promulgó el Acta de alimentos y fármacos el 30 de Junio de 1906, con el objetivo de regular los productos fabricados en Estados Unidos, asegurando que los fármacos cumplieran con los requisitos mínimos de concentración, pureza y calidad, a su vez prohibía el comercio interestatal de alimentos, bebidas y fármacos adulterados ([www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)).

Esta ley fue de carácter general y lenguaje inespecifico para el área de medicamentos, no regulaba las indicaciones terapéuticas de la medicación, la Reforma de Sherley, promulgada en 1912, marco las regulaciones para el etiquetado de los productos farmacéuticos, señalando como productos de mala calidad a aquellos que presentaron indicaciones falsas de los efectos terapéuticos ([www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)).

La falta de seguridad de los fármacos provocó la muerte de cuarenta personas que habían consumido una formulación de sulfanilamida en vehiculo de dietilen glicol, por lo que el Congreso realizó una revisión del Acta de alimentos y fármacos, entre las modificaciones que se hicieron al acta están:

- El control se extendió a cosméticos y auxiliares terapéuticos.
- Los nuevos fármacos requieren demostraran su seguridad antes de ser comercializados.
- La Reforma de Sherley fue eliminada del Acta debido a que se presentaron casos fraudulentos en los fármacos de mala calidad.
- Provee márgenes de seguridad para las sustancias venenosas.
- Autorizó los estándares de identidad, calidad y llenado de contenedores para alimentos.



- 
- 
- Autorizó las inspecciones en fábricas

El Congreso otorga a la Food and Drug Administration (FDA) la responsabilidad de regular la seguridad de los nuevos fármacos de acuerdo a las indicaciones del fabricante.

En la década de los cuarentas, la FDA comienza a utilizar las regulaciones internas para establecer la categoría de los fármacos preescritos y los no preescritos, estos criterios no funcionaron y fue hasta 1951 que Hubert Humphrey y Carl Dirham legislaron el criterio para esta clasificación. Durante este periodo, la FDA comienza a preparar las bases para las Buenas Prácticas de Fabricación ([www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)).

En 1962, el Acta de alimentos y fármacos es modificada para hacer de carácter obligatoria la clasificación, efectividad y seguridad de productos farmacéuticos preescritos y no preescritos, incluyendo aquellos que fueron comercializados antes de 1938. Para 1972, la FDA realiza la revisión de fármacos no preescritos comercializados después de 1962 y publica una monografía de fármacos no preescritos seguros y efectivos usados en terapia médica. En 1976, se promulga la Reforma de auxiliares médicos para garantizar la seguridad y efectividad de los mismos, también incluye los productos de diagnóstico. Esta Reforma también requiere que los fabricantes sigan los procedimientos de Control de Calidad y sean registrados en la FDA ([www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)).

La FDA en unión con la industria farmacéutica comenzaron a desarrollar el reglamento de las Buenas Prácticas de Fabricación (1963) para asegurar la producción y distribución de medicamentos seguros y eficaces (Vázquez M, 2001).

Las Buenas Prácticas de Fabricación, fueron promulgadas en 1978 por la FDA, con el propósito aplicarlas en la industria y proveer controles para todas las fases del proceso de tal manera que garanticen que el producto tiene la identidad, seguridad, efectividad, calidad y pureza que afirma ([www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)).

Las buenas prácticas de fabricación son la base de la calidad, comprenden una variedad de prácticas que aseguran la calidad incluyendo:

- Garantía de calidad de las materias primas
- Registros de las etapas del proceso
- Estándares de limpieza y seguridad
- Calificación del personal de fabricación
- Control del proceso y de la producción
- Almacenamiento y distribución de productos
- Auditorías internas

En México, la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos también ha sido respaldada por diversos organismos, tanto del sector público como el privado,

---

---

cuya función ha sido controlar y verificar que las industrias farmacéuticas lleven a cabo las Buenas Prácticas de Fabricación en la elaboración de medicamentos.

La presencia de industrias farmacéuticas transnacionales ha fomentado la necesidad de contar con esquemas de regulación sanitaria. En 1960, la Secretaría de Salud promulgó el código sanitario en el cual se describían los requerimientos mínimos para la inspección sanitaria. Este código se mantuvo vigente hasta principios de los ochentas (Pablo B, 2002).

En 1982, con la necesidad de actualizar los reglamentos de control sanitario, la Secretaría de Salud y la Secretaría de Fomento Industrial hacen una revisión del código sanitario y publican el conjunto de requisitos mínimos para la elaboración de medicamentos en la industria farmacéutica.

El sector privado, representado por la Asociación Nacional de Ciencias Farmacéuticas y la Asociación Farmacéutica Mexicana, dio a conocer, en 1983, la primer Guía para efectuar Prácticas Adecuadas de Manufactura en la Industria Farmacéutica (Guía Azul), cuyo objetivo fue hacer más sencilla la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura en la industria para poder garantizar al consumidor la seguridad de los medicamentos y al mismo tiempo vigilaba el buen desempeño de la Industria farmacéutica mexicana.

En 1985, se crea la Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (CIPAM), comisión formada por distintos grupos relacionados con la industria farmacéutica de los sectores privado y público, cuyo objetivo fue realizar una revisión de la Guía para efectuar Prácticas Adecuadas de Manufactura con las Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica y publican la segunda edición de este documento en 1978, la tercera edición de este documento fue publicada en 1989 y contó con la revisión de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (Campos M, 1995).

La ley General de Salud fue publicada en 1984 cuyo objetivo fue establecer la salud en todos los sectores de la población, esta ley fue revisada y modificada para el año de 1992, donde se establece que la Secretaría de Salud, es el organismo que ejerce el control sanitario a través de un sistema de validación de procesos teniendo como base las Buenas Prácticas de Manufactura, lo que hace que ambas partes, la Secretaría de Salud y la industria farmacéutica, cuenten con la documentación necesaria para facilitar el proceso de verificación sanitaria y al mismo tiempo facilitar la adopción de medidas internacionales de calidad para la fabricación de medicamentos, esto lleva a la creación de normas definidas que garanticen la seguridad de los medicamentos (Campos M, 1995).

En 1994, la Dirección General de Insumos para la Salud presenta el anteproyecto de norma para la aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación en la industria farmacéutica, contaba con 24 capítulos y fue dada a conocer en el Diario Oficial de la Federación, el 24 de noviembre de 1995 se publica el proyecto de Norma Oficial Mexicana con 27 capítulos. Para el 7 de abril de 1997, se presenta la versión final de la Norma NOM-059-SSA1-1993 con 15 capítulos y los criterios para adaptar los requerimientos mínimos necesarios para fabricar medicamentos. Esta norma es la guía soporte para que la industria farmacéutica asegure que los productos farmacéuticos cumplan con la pureza, identidad, calidad y seguridad que

---

---

requieren y a su vez, es la base del control sanitario que realiza la Secretaría de Salud dichas empresas (Campos M, 1995).

Con la globalización de la economía mundial, las empresas buscan ser más competitivas, mejorar continuamente, con la convicción de cumplir las necesidades del cliente, para lo cual se hace necesario la aplicación de un sistema de administración de la calidad que involucre técnicas de inspección durante la producción para asegurar que los productos terminados cuenten con calidad satisfactoria y sin defectos. A partir de 1987, ISO (*Internacional Standardization Organization*), federación mundial de organismos nacionales de normalización, emite la primera serie de Normas ISO 9000 sobre el Aseguramiento de Calidad en los procesos, estas normas describen los elementos de los Sistemas de Calidad que deben aplicarse en las empresas como una estrategia de negocios para ingresar a nuevos mercados y mantener los actuales (Seaver M, 2001).

### **2.2.2 Normas ISO 9000**

Las Normas ISO son un conjunto de requisitos o pautas que permiten poner en marcha un sistema que asegure la calidad y brinde al cliente confiabilidad en el producto o servicio que recibe ([www.iso.ch](http://www.iso.ch)). Las normas principales de la serie ISO 9000:2000 son:

- ISO 9000: Sistema de Gestión de la Calidad – Fundamentos y vocabulario. Esta norma es una introducción de las normas principales y la base de las demás normas sobre Sistema de Gestión de la Calidad, define los términos fundamentales usados en la familia de las normas ISO 9000. La norma mexicana correspondiente es la NMX-CC-9000-IMNC-2000.
- ISO 9001: Sistema de Gestión de la Calidad – Requisitos. Esta norma establece los requerimientos para evaluar los sistemas de gestión de la calidad. Tiene el propósito de lograr la satisfacción del cliente al satisfacer los requisitos establecidos por él y las disposiciones legales de carácter obligatorio, así como evaluar la capacidad de la organización para satisfacer estos requisitos y los de la propia organización. Es la única norma que requiere la certificación por una tercera parte. La norma equivalente en México es la NMX-CC-9001-IMNC-2000.
- ISO 9004: Sistema de Gestión de la Calidad – Directrices para la mejora del desempeño. Esta norma se basa en los ocho principios de la Gestión de la Calidad, para proporcionar directrices para la aplicación y uso del Sistema de Calidad, así como mejorar el desempeño total de la organización. La norma correspondiente en México es la NMX-CC-9004-IMNC-2000.

- 
- 
- ISO 10011-1:1990: Directrices para la auditoria de los Sistemas de Calidad - Parte 1: Auditorías. Esta norma proporciona los principios básicos de auditoria de los Sistemas de Gestión de la Calidad. Proporciona una guía para el establecimiento, planeación, ejecución y documentación de auditorías. La norma equivalente en México es la NMX-CC-007/1-1993.
  - ISO 10011-2:1991: Criterios de calificación para auditores de Sistemas de Calidad. Proporciona una guía de los criterios que deben cumplir las personas que aspiren auditar sistemas de calidad. La norma correspondiente es la NMX-CC-008-1993-SCFI.
  - ISO 10011-3:1991: Directrices para auditar sistemas de calidad - Parte 2: Administración de programas de auditorías. Proporciona una guía a las organizaciones para administrar sus programas de auditorías. Su equivalente en México es la NMX-CC-007/2-1993-SCFI.

La aplicación de las normas ISO trae consigo beneficios como: la reducción de costos, mejora continua de la calidad, ser proveedor confiable de sus clientes, la competitividad de los mercados. El documento más importante para la aplicación del Sistema de Calidad es el Manual de Calidad, en el cual se describe la política y estrategia de calidad e incluye una breve descripción de los distintos elementos del sistema. Contiene la perspectiva general de los diversos procesos de la empresa, mostrando la interacción entre ellos.

---

---

### 3 MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN

Las Buenas Prácticas de Fabricación son el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso (NOM-059-SSA1-1993).

El Manual de Buenas Prácticas de Fabricación es un instructivo de carácter obligatorio para todos los laboratorios farmacéuticos que cubre todos los aspectos del ciclo de fabricación de productos farmacéuticos. En él se establecen el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación, que abarcan desde el diseño e instalación del área de producción y almacenamiento, saneamiento, mantenimiento de equipos, verificación de la calidad de las materias primas y material de empaque, el personal y la supervisión de las operaciones de fabricación, controles de la calidad, documentación, rotulación y envasado. Siendo este un instrumento administrativo para la garantía de la calidad (DIGEMID, 1997).

En México, la Secretaría de Salud es el organismo que regula la producción de medicamentos, productos biológicos, auxiliares de diagnóstico comercializados en el país, con el objeto de proporcionar productos de calidad al consumidor, teniendo como base la norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993, de Buenas Prácticas de Fabricación para los establecimientos de la industria química farmacéuticos dedicados a la fabricación de medicamentos.

En el Manual de Buenas Prácticas de Fabricación se describe el marco general de la empresa, para luego dar a conocer los lineamientos y requisitos que se cumplen de acuerdo a la NOM-059-SSA1-1993, haciendo referencia a los documentos aprobados en base a los cuales se lleva a cabo cada una de las actividades (procedimientos estándar de operación).

El Manual tiene por objeto regular los procesos de fabricación y control de calidad de los productos farmacéuticos elaborados en la industria farmacéutica, los cuales estarán bajo la dirección técnica de un profesional farmacéutico. Además, regula la administración de la calidad en la Industria farmacéutica, incluyendo la infraestructura apropiada y las acciones sistemáticas para asegurar la confianza suficiente de que el producto satisface las condiciones de calidad.

---

---

### **3.1 Estructura del Manual De Buenas Prácticas De Fabricación**

El Manual de Buenas Prácticas de Fabricación contiene disposiciones detalladas sobre las prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos, de control de calidad, saneamiento e higiene, validación, quejas, retiro de productos, producción y análisis por contrato, auto inspección y auditorías de calidad, personal, instalaciones, equipos, materiales, documentación, buenas prácticas de producción y control de calidad y buenas prácticas de manufactura para ingredientes farmacéuticos activos.

#### **1. Introducción del Manual De Buenas Practicas**

En esta sección se proporciona una descripción general del Manual de Buenas Prácticas de Fabricación, se establecen los objetivos del mismo, así como los beneficios y aplicaciones que tendrá el manual al emplearlo como base del sistema de calidad.

#### **2. Definiciones**

Para un mejor entendimiento del manual, son aplicables los términos y definiciones del capítulo 3 (Definiciones) de la NOM-059-SSA1-1993, de Buenas Prácticas de Fabricación para los establecimientos de la industria química farmacéuticos dedicados a la fabricación de medicamentos.

#### **3. Presentación de la organización**

En esta sección, se da una descripción general de la empresa, presenta la misión, visión, los objetivos y las políticas de la empresa, los cuales son definidos por la Gerencia de acuerdo a las metas de la organización y las expectativas y necesidades del cliente.

#### **4. Organización del establecimiento**

En este capítulo se establece la responsabilidad, autoridad e interrelación del personal que labora en todas las áreas de la empresa de acuerdo a un organigrama. La organización del establecimiento debe cumplir con los requisitos enunciados en el capítulo 5 (Organización de un establecimiento) de la NOM-059-SSA1-1993. En este capítulo la norma indica que la estructura de la organización debe estar bien definida, se debe contar con un organigrama y con descripciones de puesto que delimite las responsabilidades de cada una de las áreas para que el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación se lleve a cabo. Además de mencionar que el responsable sanitario debe de reportar directamente al puesto más alto del establecimiento, también hace referencia al nivel de estudios y a las obligaciones que requieren los encargados de las áreas de producción y calidad.

---

---

## **5. Personal**

El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad adecuado, así como la fabricación controlada de los productos dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con personal calificado para cumplir con sus actividades. En esta sección, de acuerdo con el capítulo 6 de la NOM-059-SSA1-1993, se establecen las obligaciones y responsabilidades del personal que labora en la empresa, mediante la redacción de las descripciones de puestos del personal, también establece los programas de capacitación periódica del mismo, a fin de evaluar la productividad individual de cada uno de los operadores, hace mención también de los requisitos de indumentaria adecuada para llevar a cabo las actividades dentro de las áreas de producción, en las cuales, el ingreso del personal esta restringido, y de los programas de salud ocupacional y seguridad a fin de proteger al personal y al producto.

## **6. Documentación legal y técnica**

La documentación es la parte esencial de un sistema de calidad y a su vez se encuentra relacionada con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. Conforme al capítulo 7 de la NOM-059-SSA1-1993, la empresa deberá tener un control total sobre la documentación que involucre a la organización. Es importante que se establezcan controles sobre la emisión, revisión, aprobación y distribución de los documentos, así como de documentos obsoletos y/o suspendidos. En este capítulo la norma menciona los requisitos de documentación legal y técnica con que debe de contar el establecimiento, la documentación legal permitirá a la organización mantenerse en el mercado, mientras que la documentación técnica representan los lineamientos que impactan sobre la productividad al ser las instrucciones de trabajo y/o acciones correctivas y preventivas para evitar devoluciones y quejas del cliente.

## **7. Diseño y construcción del establecimiento**

Las instalaciones deben estar ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizan en ellas, reduciendo el riesgo de error, contaminación y presencia de factores que alteren la calidad del producto, así como proporcionar seguridad al personal, según se menciona en el capítulo 8 de la NOM-059-SSA1-1993, en esta sección se establecen los requisitos que cumplen las instalaciones de la empresa.

## **8. Control de la fabricación**

Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos con el objeto obtener productos que reúnan las condiciones de calidad requeridas y de acuerdo a las especificaciones del registro sanitario. En esta sección, se identifican y planean los procesos para llevar a cabo una producción controlada en base a procedimientos y normas que disminuyen riesgos que alteren la calidad del producto, según los lineamientos del capítulo 9 de la NOM-059-SSA1-1993.

---

---

## **9. Equipo de fabricación**

Los equipos a lo igual que las instalaciones deben de reducir el riesgo de contaminación del producto y/o cualquier factor que altere la calidad del producto, es por esta razón que en esta sección y en base a la NOM-059-SSA1-1993, en su capítulo 10, se establecen los requisitos necesarios que deben cumplir los equipos de fabricación, la documentación necesaria y los programas de mantenimiento y calibración de los mismos.

## **10. Destrucción y disposición final de residuos**

Actualmente la conservación del ambiente es un factor de suma importancia, según la NOM-059-SSA1-1993 en su capítulo 11, en esta sección se menciona el programa de protección al ambiente y seguridad con el cual la empresa lleva a cabo la disposición final de los residuos generados en cada uno de sus procesos.



---

---

#### **4 Procedimientos Estándar de Operación**

Las Buenas Prácticas de Fabricación establecen que todas las actividades realizadas en una empresa deben ser documentadas en forma de procedimientos, de tal manera que la secuencia de operaciones encadenadas y llevadas a cabo bajo condiciones específicas, permita lograr los objetivos de la empresa. La elaboración de procedimientos tiene las siguientes ventajas:

- Describe a manera específica de desempeñar una actividad y se encuentra al alcance de todo el personal.
- Las actividades y los procesos se realizan de manera ordenada y efectiva.
- Favorecen la capacitación del personal.
- Normaliza los sistemas de trabajo.
- Evalúa objetivamente las actividades realizadas y los resultados obtenidos.
- Garantiza resultados consistentes.
- Administra las actividades productivas de la empresa optimizando los recursos.
- Facilita las actividades de aseguramiento de calidad.
- Hace auditable y comprobable el sistema de calidad.

Un procedimiento se puede definir como la descripción real, detallada y escrita de los pasos a seguir para llevar a cabo una operación. Su propósito es reducir el riesgo de error inherente al manejo de la información mediante comunicación verbal y constituye un instrumento de ayuda esencial en la investigación de la variabilidad de los procesos.

##### **4.1 Redacción de procedimientos estándar de operación**

De acuerdo a la NOM-059-SSA1-1993, toda la documentación generada en la empresa debe ser emitida a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción, debe estar escrita en español, ser legible y de fácil comprensión, para ello, la gerencia de Aseguramiento de Calidad ha emitido un procedimiento que proporciona los lineamientos generales para la elaboración de los documentos titulado "Procedimiento para redacción de procedimientos", en el cual se establece un sistema unificado de redacción de procedimientos, que homogeniza la presentación de los mismos y que asegura que contengan por escrito los procesos y controles de operación realizadas en la empresa.

---

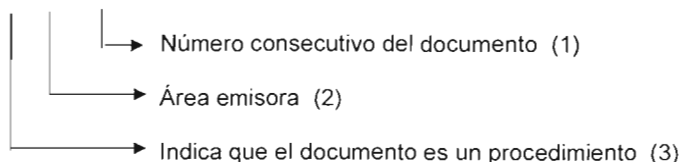
---

La elaboración de los Procedimientos Estándar de Operación contempla los siguientes requisitos:

#### **4.1.1 Asignación de la clave de identificación del procedimiento**

Para la elaboración de los procedimientos, el originador debe solicitar al departamento de documentación una clave para iniciar el proceso de revisión, esta clave se formará con los siguientes lineamientos:

**P-XXX-XX**



(1) El número consecutivo del documento se asigna de acuerdo al orden de documentos emitidos por el área correspondiente.

(2) Para la asignación del área emisora, se consideran las tres primeras letras de las siguientes áreas:

Almacén  
Aseguramiento de Calidad  
Calibración  
Control de Calidad  
Mantenimiento  
Producción Orales (Planta de Sulfato de Bario)  
Producción Parenterales  
Recursos Industriales  
Seguridad  
Salud Ocupacional  
Validación

(3) Esta letra indica el tipo de documento, en el caso de la Planta de Sulfato de Bario todos los documentos son procedimientos documentados, en el caso del departamento de Aseguramiento de Calidad cuentan con otros tipos de documentos como manuales, formatos y registros.

---

---

#### **4.1.2 Datos que debe llevar el encabezado**

El encabezado del procedimiento tendrá los siguientes datos:

- **Departamento:** el área emisora del procedimiento.
- **Título:** Nombre del procedimiento relacionado con la actividad que se desarrollará.
- **Clave:** Código asignado, por el departamento de Documentación, al procedimiento de acuerdo al departamento que emite el procedimiento y al número consecutivo de procedimientos existentes.
- **Número de Revisión:** Número consecutivo de las revisiones del documento.
- **Fecha:** Fecha de aprobación y/o fecha en que entra en vigencia el procedimiento.
- **Sustituye:** Número de revisión y fecha del procedimiento que es sustituido. Si es nuevo el procedimiento, debe escribirse Primera emisión.
- **Página:** Número consecutivo de página seguido del número total de páginas que forman el procedimiento

La primera hoja del procedimiento tendrá el nombre, posición en la empresa y firma de la persona que elabora el documento, de la persona que hace la revisión y las personas que aprueban el documento (gerente del Área y gerente de Aseguramiento de Calidad).

#### **4.1.3 Contenido del Procedimiento Estándar de operación.**

La redacción del procedimiento estándar de operación debe contar con los siguientes puntos, numerados y escritos en el siguiente orden:

- **1.0 Objetivo:** Escrito en forma clara y concreta, indica el propósito que tiene el procedimiento.
- **2.0 Alcance:** Indica a quien involucra el procedimiento.
- **3.0 Notaciones:** Son las notas más importantes que deben ser tomadas en cuenta antes de aplicar el procedimiento.
- **4.0 Definiciones:** Explica el significado de vocablos cuyo desconocimiento cause incertidumbre en el lector.

- 
- 
- **5.0 Responsabilidades:** Delimita los responsables de la operación o proceso
  - **6.0 Material y Equipo:** Indica el material y equipo relacionado con la ejecución del procedimiento.
  - **7.0 Procedimiento:** Descripción detallada de los pasos a seguir para realizar una operación o proceso.
  - **8.0 Referencias:** Bibliografía o procedimientos auxiliares en los cuales se basa la elaboración del procedimiento.
  - **9.0 Anexos:** Información que complementa la aplicación del documento.
  - **10.0 Revisión y cambios:** En forma de anexo, indica el número de revisiones y los cambios que se han realizado en el procedimiento desde que fue generado.

#### **4.1.4 *Emisión y control de los Procedimientos.***

Toda la documentación generada en la empresa se mantiene resguardada y controlada por el departamento de documentación, a través del procedimiento de "Desarrollo y Control de Procedimientos Estándar de Operación", en el cual se describe el procedimiento para el desarrollo, revisión, aprobación, suspensión, control y distribución de los Procedimientos Estándar de Operación en la organización.

---

---

**5 PROPUESTA DEL MANUAL DE  
BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN**

---

---

**MALLINCKRODT MEDICAL**  
**PLANTA DE SULFATO DE BARIO**

**MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN**

<b>CODIGO:</b>			
<b>REVISIÓN:</b>			
<b>ELABORADO POR:</b>	<b>REVISADO POR:</b>	<b>APROBADO POR:</b>	
<b>ANDREA ORTEGA CALIXTO</b>			
<b>FECHA DE APROBACIÓN:</b>		<b>PROXIMA REVISIÓN:</b>	

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

## INDICE

1. **Introducción**
2. **Definiciones**
3. **Presentación de la organización**
  - 3.1 Antecedentes de la organización
  - 3.2 Misión de la organización
  - 3.3 Visión de la organización
  - 3.4 Objetivo de la organización
  - 3.5 Políticas de la organización
4. **Organización de un establecimiento**
  - 4.1 Organigrama de la dirección general
  - 4.2 Organigrama de la gerencia de operaciones
5. **Personal**
  - 5.1 Descripciones de puesto y actividades del personal
    - 5.1.1 Gerente de Operaciones
    - 5.1.2 Gerente de Producción
    - 5.1.3 Supervisor de Producción
    - 5.1.4 Operador de fabricación
    - 5.1.5 Operador de llenado
    - 5.1.6 Operador de empaque

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
			Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

## 6. Documentación Técnica y Legal

- 6.1 Documentación legal y técnica para la Planta de Sulfato de Bario
- 6.2 Documentación legal y técnica para cada producto
  - 6.2.1 Anastrast - Evacupaste
  - 6.2.2 Tonopaque - Tonojug
  - 6.2.3 Tomocat – Tomocat 1000
- 6.3 Procedimientos estándar de operación

## 7. Diseño y construcción de la Planta de Sulfato de Bario

## 8. Control de la Fabricación

- 8.1 Control de adquisición y recepción de materias primas y material de empaque
- 8.2 Control de almacenamiento de materias primas, material de empaque y producto
- 8.3 Preparación y surtido de materias primas y material de empaque
- 8.4 Control de la producción
- 8.5 Control de acondicionamiento
- 8.6 Expediente de lote de producto
- 8.7 Control de distribución
- 8.8 Devolución y quejas
- 8.9 Control de recuperación o reproceso de materiales
- 8.10 Control de contaminación
- 8.11 Validación
- 8.12 Control de laboratorio analítico

## 9. Equipo de Fabricación

## 10. Destrucción y disposición final de residuos



<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS          DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

## 1 INTRODUCCIÓN

Mallinckrodt Medical, es una empresa comprometida con la satisfacción de sus clientes. Como parte del corporativo Tyco y de la división Healthcare, Mallinckrodt Medical se esfuerza día con día para proporcionar productos de calidad, lo que hasta el día de hoy la mantiene como una empresa líder en el mercado de productos radiológicos.

La adquisición de una nueva línea de productos de medios de contraste oral y la transferencia de su tecnología a México, requiere de un sistema de calidad que asegure una inspección completa de la producción y de la aplicación de las normas establecidas que garanticen al consumidor que los productos que recibe son de calidad, el sistema de calidad para la planta de Sulfato de Bario se basa en la aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación.

La elaboración de un manual de Buenas Prácticas de Fabricación basado en la norma NOM-059-SSA1-1993, nos permite conocer los lineamientos que deben aplicarse a los procesos de manufactura para la regulación y el control de la calidad de los productos elaborados en la planta de Sulfato de Bario.

El manual tiene por objeto ofrecer las herramientas para la optimización de la producción y las bases del mejoramiento continuo, la reducción al mínimo de los riesgos de contaminación, establecer las buenas prácticas de higiene y procedimientos para la manufactura de los medios de contraste, establecer los programas de capacitación y entrenamiento del personal en los lineamientos que conforman las Buenas Prácticas de Fabricación, permitiendo que la empresa sea más competitiva a nivel internacional.

En el manual se trata de una guía en la que se describen las normas mínimas para la fabricación de productos farmacéuticos y establecen los estándares que son aplicados en la manufactura y acondicionamiento de los medios de contraste, mediante la elaboración de los procedimientos estándar de operación, los cuales describen y documentan cada una de las actividades realizadas dentro de la planta de Sulfato de Bario.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

## 2 DEFINICIONES

**Acabado sanitario.** Terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables 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.

**Agua residual de la industria farmacéutica.** Agua descargada resultante de las actividades relacionadas con la fabricación de medicamentos.

**Área limpia.** Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener 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.

**Buenas prácticas de fabricación.** Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados 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.

**Concentración.** Cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

**Contaminación.** Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

**Contaminación cruzada.** Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.

**Envase primario.** Es aquel que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y que está en contacto directo con él.

**Envase secundario.** Envase dentro del cual se coloca el envase primario.

**Especificación.** Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

**Etiqueta.** Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles.

**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.

**Fabricación.** Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

**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.

**Número de lote.** Combinación alfanumérica que identifica específicamente 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 para 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.

**Procedimiento normalizado de operación.** Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

**Producto.** Es el resultado de un proceso específico.

**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 producto terminado.

**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.

**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.

**Validación.** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

### 3 PRESENTACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN

#### 3.1 Antecedentes de la organización

Mallinckrodt Medical, es una industria que provee una amplia línea de agentes de diagnóstico radiológico, incluyendo radiofármacos para la detección y tratamiento de enfermedades. Es parte del corporativo de Tyco-Healthcare, que esta integrado por divisiones como Auto suture, Bulk Pharmaceutical, JT Baker, Kendall, Kendall-LTP, Kendall OEM, Ludlow Tape, Nellcor, Puritan Bennett, Radionics, Sep Therapy, Syneture, Tyco Healthcare retail group, Uni Patch, U.S. Surgicals, USS Sports medicine y Valleylab, su oficina principal se localiza en St. Louis Missouri, la planta en México D.F. se ubica en calzada Ermita Iztapalapa.

Mallinckrodt Medical ha sido líder desde 1933, desarrollando y comercializando productos para hospitales, centros radiológicos y radiofarmacias, con el compromiso de proporcionar la prevención y solución de problemas radiológicos a sus clientes en las áreas de radiología, tomografía computarizada, resonancia magnética, cardiología, medicina nuclear, urología e inclusive en quirófanos.

En diciembre de 2000, Tyco-Healthcare & Mallinckrodt Medical adquirieron Lafayette Pharmaceuticals, con el fin de ampliar su línea de productos radiológicos a base de Sulfato de Bario, posteriormente el corporativo decidió hacer la transferencia de la planta ubicada en Lafayette, Indiana a México, D.F. este proyecto fue concluido con la inauguración de la Planta de Sulfato de Bario en julio de 2003. Esta planta se caracteriza por equipos de alta tecnología que mejoran los procesos así como la implementación de un sistema de calidad basado en las Buenas Prácticas de Fabricación que permitan aprobar las auditorias de la Secretaría de Salud en México así como de la FDA, de la MCA y del organismo sanitario de Japón.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		MANUAL	
		Código:	
		Revisión 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

### 3.2 Misión de la organización

**Objetivo:** Dar a conocer la misión de la Planta de Sulfato de Bario de Mallinckrodt Medical México.

**Alcance:** Este procedimiento involucra a todo el personal que labora en la Planta de Sulfato de Bario.

**Políticas:** Es responsabilidad de todo el personal involucrado en la operación de la Planta de Sulfato de Bario de Mallinckrodt Medical México, conocer y contribuir al cumplimiento de la misión descrita en este procedimiento.

## MISIÓN

La misión del corporativo es aumentar el valor de la compañía y la cartera global de marcas diversificadas, al superar las expectativas de los clientes y lograr el liderazgo del mercado y la excelencia operativa en cada segmento de nuestra compañía.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión	Aprobación:	Fecha:

### 3.3 Visión de la organización

**Objetivo:** Dar a conocer la visión de la Planta de Sulfato de Bario de Mallinckrodt Medical México.

**Alcance:** Este procedimiento involucra a todo el personal que labora en la Planta de Sulfato de Bario.

**Políticas:** Es responsabilidad de todo el personal involucrado en la operación de la Planta de Sulfato de Bario de Mallinckrodt Medical México, conocer y contribuir al cumplimiento de la visión descrita en este procedimiento.

### VISIÓN

Para demostrar nuestra capacidad de proporcionar consistentemente productos y servicios en cumplimiento de los requisitos de nuestros clientes, en la Planta de Sulfato de Bario se implementará un sistema de calidad basado en las Buenas Prácticas de Fabricación de tal manera que los procesos y productos se apegen al cumplimiento de los objetivos establecidos, será aplicable a toda la empresa y a todos nuestros productos.

Contará con las instalaciones requerida para la producción de medios de contraste a base de Sulfato de Bario, con áreas definidas para cada una de las actividades y procesos realizados.

El personal que labora en la empresa será entrenado y capacitado en Buenas Prácticas de Fabricación para asegurar el control de cada una de las fases del proceso de fabricación y a su vez garantizar que el producto mantenga su identidad, seguridad, efectividad, calidad y pureza que afirma.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
			Revisión: 00	Página:
Elaboración Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

### 3.4 Objetivos de la organización

**Objetivo:** Dar a conocer el objetivo de la Planta de Sulfato de Bario de Mallinckrodt Medical México.

**Alcance:** Este procedimiento involucra a todo el personal que labora en la Planta de Sulfato de Bario.

**Políticas:** Es responsabilidad de todo el personal involucrado en la operación de la Planta de Sulfato de Bario de Mallinckrodt Medical México, conocer y contribuir al cumplimiento del objetivo de la empresa descrito en este procedimiento.

### OBJETIVOS

- Establecer los más altos niveles de gestión corporativa, incorporando procesos y prácticas que promueven y aseguran la integridad, el cumplimiento y la obligación de rendir cuentas.
- Entender completamente y superar las necesidades, deseos y preferencias de nuestros clientes, y ofrecerles un valor mayor que la competencia.
- Atraer y retener, en todos los niveles de la compañía, personas que representen los más elevados niveles de excelencia.
- Implementar iniciativas en todos nuestros segmentos de negocios para obtener las mejores prácticas operativas de su clase y para aprovechar las oportunidades en toda la compañía.
- Lograr de forma sistemática un desempeño excelente en términos de ingresos, ganancias, flujo de caja y otros parámetros financieros clave. Establecer una estructura de capital que satisfaga las necesidades a largo y corto plazo.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

### 3.5 Políticas de la organización

**Objetivo:** Dar a conocer las políticas de la Planta de Sulfato de Bario de Mallinckrodt Medical México.

**Alcance:** Este procedimiento involucra a todo el personal que labora en la Planta de Sulfato de Bario.

**Políticas:** Es responsabilidad de todo el personal involucrado en la operación de la Planta de Sulfato de Bario de Mallinckrodt Medical México, conocer y contribuir al cumplimiento de las políticas descritas en este procedimiento

#### POLITICAS

- Producir un artículo de calidad, que no solo satisfaga, sino que supere las expectativas del cliente y a su vez cumpla con el sistema de calidad de la empresa.
- Proporcionar a los empleados la información relevante y la capacitación apropiada relativa a las Buenas Prácticas de Fabricación y al sistema de Calidad de la empresa.
- Favorecer el desarrollo de las habilidades de los empleados con el fin de optimizar los procesos y mantener un entorno seguro para los empleados para beneficio de la empresa y de los mismos empleados.
- Cumplir con los requerimientos legales relevantes.
- Esforzarse continuamente para mejorar el desempeño relativo a la calidad. Proporcionar el seguimiento y análisis e implantar, cuando se requiere, las acciones necesarias para alcanzar los resultados planeados y la mejora continua

La empresa considera que la calidad es responsabilidad de todos los empleados, y espera que todos ellos actúen en todo momento para mantener condiciones seguras de trabajo e informar de inmediato todas las no conformidades.



<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
			Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

#### 4 ORGANIZACIÓN DE LA PLANTA DE SULFATO DE BARIO

Para llevar a cabo las operaciones en la Planta de Sulfato de Bario, se establecen funciones, responsabilidades, autoridades y la interrelación del personal involucrado en el sistema de calidad (ver P-XXX-XX)

La compañía cuenta con un organigrama que abarca cinco áreas principales, que reportan a una dirección general en México y a un área técnica dentro del corporativo, estas áreas son:

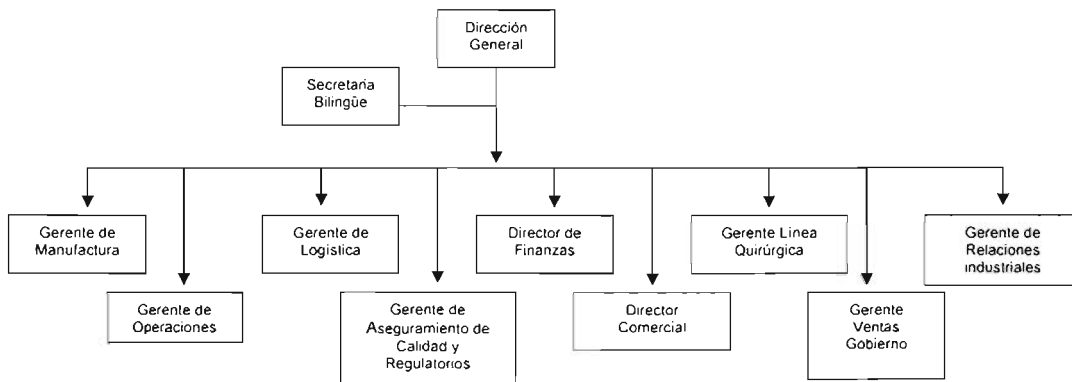
- Producción
- Aseguramiento de la Calidad
- Materiales
- Ventas
- Finanzas

Dentro de la organización de la empresa, el responsable sanitario reporta directamente al director general y es a su vez, el encargado de autorizar las aprobaciones y rechazos de materia prima, material de empaque, graneles y producto terminado, de establecer las fechas de reanálisis y fechas de caducidad de productos, materias primas y reactivos, también se encarga de verificar el cumplimiento de los procedimientos, de las buenas prácticas de laboratorio y de documentación, que los procesos de fabricación y acondicionamiento se realicen de acuerdo a la validación, así como el seguimiento de quejas y la aplicación de las acciones correctivas necesarias.

A su vez, el encargado de producción será el responsable de verificar que los productos sean fabricados de acuerdo a las especificaciones del producto (P-XXX-XX), siguiendo las buenas prácticas de fabricación y los procedimientos estándar de operación, de documentar cada una de las actividades, así como verificar que las áreas, equipos y sistemas cumplan con los requisitos de la norma NOM-059-SSA1-1993.

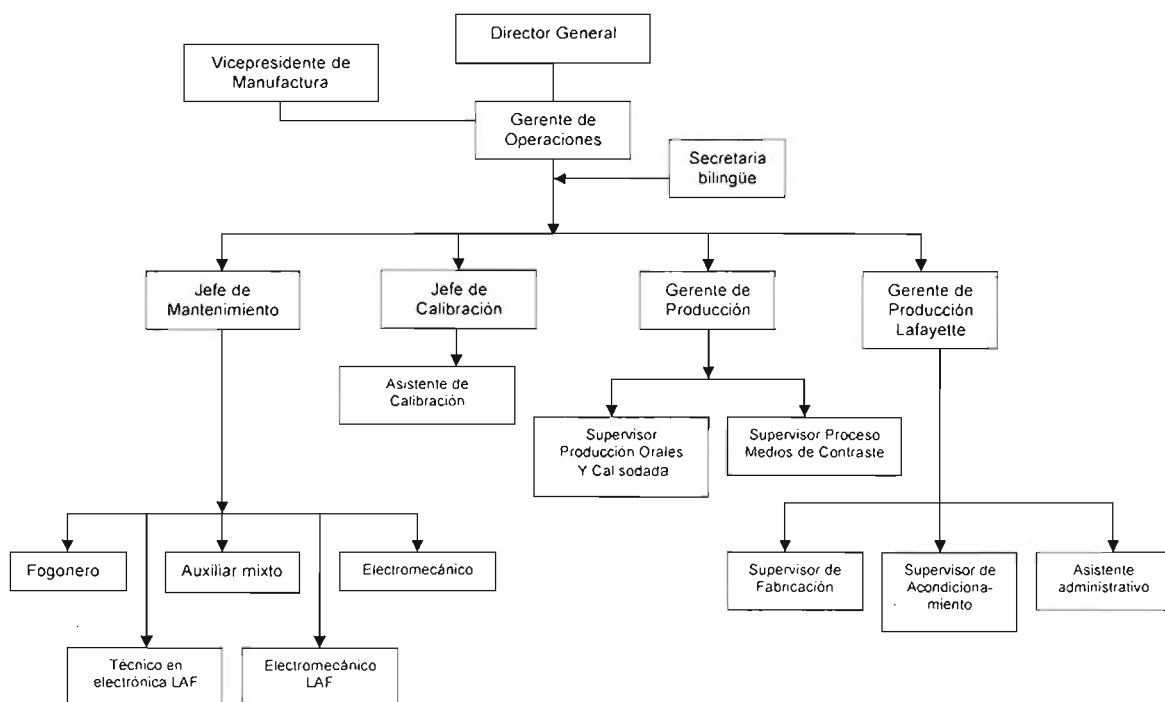
<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

#### 4.1 ORGANIGRAMA DE LA DIRECCION GENERAL



<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
Revisión: 00		Página:		
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

## 4.2 Organigrama de Gerencia de Operaciones



<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

### 3 PERSONAL

En Mallinckrodt Medical se asegura que se proporcionen los recursos humanos para todos los procesos del sistema de calidad, así como también la apropiada fabricación y control de los productos. La Planta de Sulfato de Bario cuenta con suficiente personal calificado y entrenado para realizar los procesos de fabricación y empaque de producto.

Las personas involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales se determinan por escrito y se asignan de acuerdo a las habilidades del operador conforme se indica en los procedimientos P-XXX-XX y P-XXX-XX del área de recursos humanos.

Todo el personal que labora en la Planta conoce los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, recibe capacitación y entrenamiento inicial y continuo para satisfacer las necesidades laborales que permitan mantener los estándares de calidad. Los programas de capacitación son emitidos por el departamento de capacitación y desarrollo de acuerdo a la política establecida en el P-XXX-XX.

El personal de nuevo ingreso recibe capacitación de acuerdo a las responsabilidades que se le asigna, esta capacitación es continua y se evalúa periódicamente.

Los supervisores de producción llevan a cabo la capacitación del personal de acuerdo a un programa preparado en base a las actividades de producción (ver P-XXX-XX), este programa esta al alcance de todo el personal y se cuenta con un registro de los mismos.

La capacitación del personal abarca lo siguiente:

- Buenas Prácticas de Fabricación
- Buenas Prácticas de Higiene y Seguridad
- PEOs para áreas de fabricación y acondicionamiento
- PEOs de seguridad
- PEOs de calidad

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

El ingreso de personal visitante a las áreas de producción y almacén esta restringido y se regula de acuerdo al P-XXX-XX, en caso de ser necesario, debe apegarse a las normas de higiene y usar el equipo de seguridad indicado.

El personal que labora en la Planta practica las normas de higiene personal. Se evita el uso de joyeria y cosméticos en las áreas de producción, el uso de uniformes, zapatos y equipo de seguridad se regula mediante el P-XXX-XX. Si una persona muestra signos de enfermedad o lesiones abiertas, de tal manera que pueda afectar la calidad del producto, no se le permite la entrada a las áreas de fabricación.

La empresa cuenta con un departamento de salud ocupacional, el cual se encarga de impartir los programas departamentales de higiene, seguridad y ambiente, cuyo principal objetivo es incrementar la participación del personal operativo y administrativo en cuestiones de seguridad, así como ofrecer a los empleados campañas de salud ocupacional a fin de detectar, corregir y prevenir enfermedades (P-XXX-XX, P-XXX-XX, P-XXX-XX, P-XXX-XX). Dentro de este programa se formaron las brigadas contra incendio, de primeros auxilios y la comisión de seguridad, a fin de detectar condiciones inseguras y prevenir incidentes y accidentes.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha.

### 3.1 Descripciones de Puesto y actividades del personal

#### 3.1.1 Gerente de Operaciones

Optimiza los recursos humanos, técnicos y materiales del área de operaciones a través de la dirección, planeación, organización y control de los mismos, para lograr la satisfacción del cliente mediante la entrega oportuna de productos de calidad

- **Materiales.** Es responsable de supervisor que el consumo de materiales en los órdenes de fabricación estén de acuerdo al estándar o menos.
- **Producción.** En conjunto con las áreas de Logística y Materiales realiza la planeación de la producción para cubrir las necesidades de ventas.
- **Mantenimiento.** Supervisa que el departamento realice los mantenimientos preventivos y correctivos requeridos para el buen funcionamiento de la planta.
- **Proyectos.** Participa en la generación de nuevos proyectos, en coordinación con Casa Matriz y Dirección General.
- **Buenas Prácticas de Fabricación.** Supervisa que las instalaciones y procesos reúnan los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación y del corporativo de calidad.
- **Presupuesto.** En coordinación con los gerentes de departamento, prepara y controla los presupuestos de gastos de área.
- **Costos.** En coordinación con los gerentes y jefes de departamento, busca optimizar los recursos y procesos, que lleven a la reducción de costos, mantenimiento el nivel de calidad o mejorándolo.
- **Seguridad e Higiene.** Supervisa y promueve la cultura de la seguridad e higiene de la planta.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

- **Mejora Continua.** Dirige un proceso de mejora continua con su equipo de trabajo, a través de herramientas como Lean Manufacturing y Six Sigma entre otros.
- **Reportes.** Prepara reportes mensuales al corporativo del desempeño de la planta.
- **Comunicación.** Promueve la integración y la comunicación entre el equipo de trabajo y favorece el clima laboral y la productividad.
- **Validación.** En coordinación con Control de Calidad y Producción establece los programas de validación.
- **Documentación.** Supervisa que los PBRs y SOPs se mantengan actualizados.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

### 3.1.2 Gerente de Producción Lafayette

Es responsable de la Planeación, Organización, Control y Administración de las actividades de producción de acuerdo a las políticas y normas de la empresa y de las Buenas Prácticas de Fabricación.

- **Planeación.** En coordinación con las Gerencias de Materiales y Operaciones, realiza la planeación mensual de la producción requerida para la demanda de ventas. Verifica que las ordenes de manufactura y acondicionamiento a ser surtidas sean enviadas con anticipación al almacén.
- **Organización y Control.** Elabora el programa de producción con base a la capacidad de la Planta. Supervisando diariamente el cumplimiento del mismo.
- **Buenas Prácticas de Fabricación.** Supervisa que toda la manufactura de los productos se lleve a cabo dentro de las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes y a los requerimientos establecidos por Aseguramiento de Calidad.
- **Documentación.** Revisa y actualiza las órdenes maestras de manufactura, al igual que los procedimientos de las operaciones para mantener su vigencia.
- **Mejora Continua.** Busca alternativas de optimización de los procesos de manufactura, reducción de desperdicios, rendimientos y mejoras en la productividad.
- **Variaciones de la manufactura.** Es responsable de revisar y explicar las variaciones encontradas en el consumo de materias primas, materiales y mano de obra.
- **Comunicación.** Promueve la integración y comunicación efectiva entre sus subordinados para obtener un mejor ambiente de trabajo y mejorar la productividad. Coordina e integra las relaciones laborales entre el personal, recursos humanos, sindicato, supervisión gerencia y evalúa las habilidades del personal a su cargo para promover ente la Gerencia cambios de categoría o incrementos de salario.



<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

- **Proveedores.** Atiende proveedores, maneja las pruebas de funcionamiento de materiales, equipos e insumos para su aceptación o rechazo.
- **Sistema AS-400.** Supervisa que la información contenida en el sistema AS-400 Mapics se encuentre al corriente y tenga confiabilidad la base de datos (estructuras maestras, rutas de fabricación, mano de obra de los productos fabricados)
- **Validación.** Se coordina con validación para establecer y realizar los estudios de validación de las áreas, equipos, proceso, materiales y otros.
- **Mantenimiento y Calibración.** En coordinación con Mantenimiento y Calibración es responsable de que el equipo, maquinaria, aparatos y otros se encuentren en buenas condiciones de operación.
- **Seguridad e Higiene.** Supervisa que el personal cumpla con normas de seguridad e higiene con la finalidad de evitar daños en las áreas, equipos, producto y personal.
- **Reportes.** Elabora reportes de Producción mensual, Lean Manufacturing y variaciones de mano de obra y materiales al cierre de cada mes.
- **Insumos indirectos.** Realiza el control y manejo de insumos indirectos necesarios para la producción.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

### 3.1.3 Supervisor de Producción de Medios de Contraste

Es el responsable de la supervisión, manejo, organización y control de los recursos materiales, humanos y maquinaria / equipos en las áreas de producción para cumplir con los programas de fabricación establecidos.

- **Programación.** Envía con anticipación al almacén, las ordenes de manufactura para el abastecimiento de los materiales y materias primas que corresponden a las actividades del programa de fabricaciones.
- **Organización.** Organiza y Controla al personal operativo en las diferentes áreas de trabajo con la finalidad de distribuir las cargas de trabajo de forma balanceada y productiva, así como optimizar el aprovechamiento de la mano de obra y el desempeño de los trabajadores. Coordina e integra las relaciones laborales entre el personal, recursos humanos, sindicato, supervisión gerencia y evalúa las habilidades del personal a su cargo para promover ante la Gerencia cambios de categoría o incrementos de salario.
- **Supervisión.** Supervisa, controla y apoya en todos los procesos de manufactura de los productos fabricados. Supervisa el cumplimiento de limpieza, orden e identificación de las áreas, equipos, materiales y productos.
- **Buenas Prácticas de Fabricación.** Supervisa que toda la manufactura de los productos se lleve a cabo dentro de las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes.
- **Documentación.** En coordinación con el Gerente de Producción, participa y actualiza la documentación de los procesos (ordenes maestras de la manufactura y los procedimientos de la operación)
- **Mejora Continua.** En co-participación con el Gerente de Producción busca alternativas de optimización de los procesos de manufactura, reducción de desperdicios, rendimientos y mejoras en la productividad.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

- **Sistema AS-400.** Captura las diferentes transacciones de los productos terminados (RMs, graneles, órdenes de manufactura y mano de obra en los módulos de IM y PCC)
- **Validación / Calibración.** Supervisa que las actividades de validación y calibración se ejecuten de acuerdo a los programas establecidos.
- **Mantenimiento.** Supervisa que las actividades de mantenimiento en las áreas, maquinaria y equipos sean ejecutados por el personal de mantenimiento según el programa establecido.
- **Seguridad e Higiene.** Supervisa que el personal cumpla con normas de seguridad e higiene con la finalidad de prevenir riesgos de trabajo, incidentes y accidentes en las áreas, equipos, producto y el personal.
- **Reportes.** Elabora reportes de mano de obra, de la producción en proceso y terminado de cada cierre de mes contable.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
			Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

### 3.1.4 Operador de Fabricación

Se encarga de la fabricación de los productos (Polvos, Pastas y/o Suspensiones) de la Nueva Planta de Sulfato de Bario, de acuerdo con los procedimientos de manufactura vigentes y cumpliendo con las Buenas Prácticas de Fabricación.

- Recibe y verifica las materias primas para la fabricación.
- Fabrica los productos de acuerdo con los procedimientos vigentes y siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Opera los equipos de manufactura de acuerdo con los procedimientos vigentes.
- Realiza la fumigación de áreas, el armado, la limpieza y sanitización de equipos de fabricación y la devolución de materiales.
- Desarrolla sus actividades laborales atendiendo las disposiciones generales en el uso y manejo del equipo de seguridad.
- Registra la información necesaria durante el desarrollo de sus actividades y elabora el reporte de actividades diarias.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

### 3.1.5 Operador de Llenado

Se encarga de la dosificación en envase primario de los productos (Polvos, Pastas y/o Suspensiones) fabricados en la Nueva Planta de Sulfato de Bario, de acuerdo con los procedimientos de acondicionamiento vigentes y cumpliendo con las Buenas Prácticas de Fabricación.

- Recibe y verifica los graneles de producto a ser acondicionado.
- Dosifica los productos en su envase primario de acuerdo con los procedimientos vigentes y siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Opera los equipos de llenado de acuerdo a los procedimientos vigentes.
- Realiza el despeje y fumigación de áreas, el armado, la limpieza y sanitización de equipos de llenado.
- Desarrolla sus actividades laborales atendiendo las disposiciones generales en el uso y manejo del equipo de seguridad.
- Realiza el manejo de desechos derivados de sus actividades y la devolución de materiales sobrantes de acuerdo con procedimientos vigentes.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

### 3.1.6 Operador de Empaque

Se encarga del reacondicionado de los productos de importación y del empaque de los productos (Polvos, Pastas y/o Suspensiones) fabricados en la nueva Planta de Sulfato de Bario, de acuerdo con los procedimientos de acondicionamiento vigentes y cumpliendo con las Buenas Prácticas de Fabricación.

- Recibe y verifica los materiales de empaque para el acondicionamiento de los productos fabricados en la Planta de Sulfato de Bario.
- Acondiciona los productos de acuerdo con los procedimientos vigentes y siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Opera los equipos de empaque secundario de acuerdo a los procedimientos vigentes.
- Realiza la fumigación de áreas, el armado, la limpieza y sanitización de equipos de acondicionamiento y la devolución de materiales.
- Desarrolla sus actividades laborales atendiendo las disposiciones generales en el uso y manejo del equipo de seguridad.
- Realiza el codificado de leyendas, número de lote, fecha de caducidad y fecha de fabricación.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

#### 4 DOCUMENTACIÓN LEGAL Y TECNICA

La documentación es la parte esencial del sistema de calidad y por lo tanto debe estar relacionada con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. Tiene por objeto definir las especificaciones de todas las materias primas y materiales de empaque, los métodos de fabricación y análisis, asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación y acondicionamiento tenga la información necesaria para ejercer sus funciones, asegurar que la persona autorizada posea toda la información necesaria para la liberación y venta de un lote de producto y proporcionar los medios necesarios para establecer la trazabilidad del producto.

La emisión de la documentación de la Planta de Sulfato de Bario esta regulada por el departamento de documentación de acuerdo al P-XXX-XX. Los elementos esenciales del control de la documentación son: la identificación única de los documentos, aprobación del contenido y la emisión de los documentos, el control de la circulación, la modificación o cancelación de los mismos, y el control de los documentos obsoletos. Este departamento se encarga de archivar las copias maestras de los documentos generados en la Planta. La revisión y modificación de los documentos se realiza previa autorización y de acuerdo al P-XXX-XX.

Todas las actividades realizadas en la Planta de Sulfato de Bario generan registros que son mantenidos como evidencia del funcionamiento eficaz del sistema de calidad. Se cuenta con un historial de los lotes de cada producto, en el cual se muestran los detalles de los materiales utilizados, las condiciones del proceso y del manejo del producto, así como el destino de cada lote. Estos registros están escritos de una forma clara, legible, fechados y mantenidos en un arreglo del orden cronológico, se realizan y completan al mismo tiempo que se desarrollan las operaciones, de tal manera que todas las actividades relacionadas con la manufactura de productos farmacéuticos pueden tener seguimiento. Todos los registros incluyendo los referentes a los procedimientos estándar de operación, se deben mantener por un año como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto terminado (P-XXX-XX).

Se cuenta con un procedimiento para la asignación y registro del Número de Lote (P-XXX-XX) con el fin de identificar un lote de producto, de tal manera que no se repitan los mismos números de lote

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

#### 4.1 Documentación Legal y Técnica para la Planta de Sulfato de Bario

	Documento	Existe	En trámite	No Existe
<b>DOCUMENTACION LEGAL</b>	Licencia sanitaria emitida por la SSA			
	Aviso del responsable sanitario			
	Registro ante la SECOFI			
	Organigrama del establecimiento			
	Edición vigente de la FEUM y suplementos			
	Relación de medicamentos registrados			
<b>DOCUMENTACION TECNICA</b>	Planos actualizados del establecimiento			
	Relación del equipo de Producción			
	Relación de los equipos e instrumentos analíticos			



<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
			Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

## 4.2 Documentación Legal y Técnica para cada Producto

### ANATRAST – EVACU-PASTE (PASTA)

		Tubo 454 g			500 g			
		Documento	Existe	En trámite	No Existe	Existe	En trámite	No Existe
<b>DOCUMENTACION LEGAL</b>	Expediente legal del producto	Oficio original de registro por la SSA						
		Oficio original de aprobacion o rechazo de modificacion del producto emitido por la SSA						
		Proyectos de envase primario, secundario y etiquetas aprobados por la SSA						
		Otros oficios emitidos por la SSA						
<b>DOCUMENTACION TECNICA</b>	Expediente maestro del producto	Información sometida para el registro por la SSA						
		Información sometida para modificaciones a las condiciones originales del registro del producto						
		Formula cualitativa y cuantitativa						
	Expediente maestro de producción	Nombre del producto, Forma farmacéutica y concentración						
		Relación de componentes para su elaboración (clave, nombre y cantidad)						
		Instrucciones para la elaboración del producto con parámetros críticos y precauciones						
		Equipo principal						
		Indicación de rendimiento máximo y mínimo						
	Expediente maestro de acondicionamiento	Nombre del producto, Forma Farmacéutica y concentración						
		Relación de materiales de acondicionamiento (clave, nombre y cantidad)						
		Instrucciones de acondicionamiento						

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

**ANATRAST – EVACU-PASTE (PASTA)**

		<b>Tubo 454 g</b>			<b>500 g</b>			
Documento		Existe	En trámite	No Existe	Existe	En trámite	No Existe	
<b>DOCUMENTACION TECNICA</b>	Especificaciones del Producto							
	Método analítico para el producto							
	Especificaciones de materias primas							
	Descripción de la presentación del producto							
	Especificaciones para materiales de acondicionamiento							
	Expediente del lote de producto	Orden de Producción						
		Orden de Acondicionamiento						
		Reportes analíticos del producto en diferentes etapas						
	Registro de los resultados analíticos de Materia prima							
	Registro de los resultados analíticos del material de empaque							
	Registro de los resultados analíticos del producto terminado							
	Registros de Distribución							
	Registros de Quejas							
Registros de devoluciones								

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
			Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

**TONOPAQUE – TONOJUG (POLVO PARA SUSPENSION)**

		Botella 312 g			Garrafón 1,900 g			
		Documento	Existe	En trámite	No Existe	Existe	En trámite	No Existe
<b>DOCUMENTACION LEGAL</b>	Expediente legal del producto	Oficio original de registro por la SSA						
		Oficio original de aprobación o rechazo de modificación del producto emitido por la SSA						
		Proyectos de envase primario, secundario y etiquetas aprobados por la SSA						
		Oficios emitidos por la SSA						
<b>DOCUMENTACION TECNICA</b>	Expediente maestro del producto	Información sometida para el registro por la SSA						
		Información sometida para modificaciones a las condiciones originales del registro del producto						
		Fórmula cualitativa y cuantitativa						
	Expediente maestro de producción	Nombre del producto, Forma farmacéutica y concentración						
		Relación de componentes para su elaboración (clave, nombre y cantidad)						
		Instrucciones para la elaboración del producto con parámetros críticos y precauciones						
		Equipo principal						
	Expediente maestro de acondicionamiento	Indicación de rendimiento máximo y mínimo						
		Nombre del producto, Forma Farmacéutica y concentración						
		Relación de materiales de acondicionamiento (clave, nombre y cantidad)						
	Instrucciones de acondicionamiento							

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
			Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

**TONOPAQUE – TONOJUG (POLVO PARA SUSPENSION)**

		Botella 312 g			Garrafón 1,900 g			
Documento		Existe	En trámite	No Existe	Existe	En trámite	No Existe	
<b>DOCUMENTACION TECNICA</b>	Especificaciones del Producto							
	Método analítico para el producto							
	Especificaciones de materias primas							
	Descripción de la presentación del producto							
	Especificaciones para materiales de acondicionamiento							
	Expediente del lote de producto	Orden de Producción						
		Orden de Acondicionamiento						
		Reportes analíticos del producto en diferentes etapas						
	Registro de los resultados analíticos de Materia prima							
	Registro de los resultados analíticos del material de empaque							
	Registro de los resultados analíticos del producto terminado							
	Registros de Distribución							
	Registros de Quejas							
Registros de devoluciones								

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>				
			Código:				
			Revisión: 00		Página:		
Elaboración Andrea Ortega Calixto		Revisión:		Aprobación:		Fecha:	

**TOMOCAT – TOMOCAT 1000 (SUSPENSION)**

		Botella 225 mL			Botella 145 mL				
		Documento	Existe	En trámite	No Existe	Existe	En trámite	No Existe	
<b>DOCUMENTACION LEGAL</b>	<b>Expediente legal del producto</b>	Oficio original de registro por la SSA							
		Oficio original de aprobación o rechazo de modificación del producto emitido por la SSA							
		Proyectos de envase primario, secundario y etiquetas aprobados por la SSA							
		Otros oficios emitidos por la SSA							
<b>DOCUMENTACION TECNICA</b>	<b>Expediente maestro del producto</b>	Información sometida para el registro por la SSA							
		Información sometida para modificaciones a las condiciones originales del registro del producto							
		Fórmula cualitativa y cuantitativa							
	<b>Expediente maestro de producción</b>	Nombre del producto, Forma farmacéutica y concentración							
		Relación de componentes para su elaboración (clave, nombre y cantidad)							
		Instrucciones para la elaboración del producto con parámetros críticos y precauciones							
		Equipo principal							
	<b>Expediente maestro de acondicionamiento</b>	Indicación de rendimiento máximo y mínimo							
		<b>Expediente maestro de acondicionamiento</b>	Nombre del producto, Forma Farmacéutica y concentración						
			Relación de materiales de acondicionamiento (clave, nombre y cantidad)						
		Instrucciones de acondicionamiento							

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
			Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andréa Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

**TOMOCAT – TOMOCAT 1000 (SUSPENSION)**

		Botella 225 mL			Botella 145 mL			
Documento		Existe	En trámite	No Existe	Existe	En trámite	No Existe	
<b>DOCUMENTACION TECNICA</b>	Especificaciones del Producto							
	Método analítico para el producto							
	Especificaciones de materias primas							
	Descripción de la presentación del producto							
	Especificaciones para materiales de acondicionamiento							
	Expediente del lote de producto	Orden de Producción						
		Orden de Acondicionamiento						
		Reportes analíticos del producto en diferentes etapas						
	Registro de los resultados analíticos de Materia prima							
	Registro de los resultados analíticos del material de empaque							
	Registro de los resultados analíticos del producto terminado							
	Registros de Distribución							
	Registros de Quejas							
Registros de devoluciones								

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
			Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

### 4.3 Procedimientos estándar de operación para equipos

La Planta de Sulfato de Bario cuenta con procedimientos estándar de operación en los cuales se establecen las condiciones para el equipo, el lugar de trabajo y las instalaciones que son generados por el área de mantenimiento, así como procedimientos que la describen la operación y limpieza de los equipos, los cuales son generados por Producción.

#### EQUIPOS PARA PASTAS

Equipo	Procedimiento de operación	Procedimiento de Limpieza	Procedimiento de Mantenimiento
Mezclador Hobbart	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Mezclador Patterson Kelley	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Llenadora de Pasta Matter Burt	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Sellador por Inducción	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX

#### EQUIPO PARA LIQUIDOS 2

Equipo	Procedimiento de operación	Procedimiento de Limpieza	Procedimiento de Mantenimiento
Tapadora de Botellas New England	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Llenadora de Líquidos Simplex	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Autoclave Kuhlman	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Filtro en línea	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Codificadora VideoJet	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

### EQUIPO PARA LIQUIDOS 1

<b>Equipo</b>	<b>Procedimiento de operación</b>	<b>Procedimiento de Limpieza</b>	<b>Procedimiento de Mantenimiento</b>
Tanque de Fabricación y almacenamiento	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Válvulas de tres vías	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Líneas de acero inoxidable	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Homogenizador Cherry Burrel	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Mezclador Tri clover	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Agitador Lightning	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Bombas de Transporte de líquidos	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Molino Procesador de Líquidos	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Llenadora de Líquidos Filamatic	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Tapadora Kaps All	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Reapretadora Kaps All	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Sellador por Inducción Enercon	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Etiquetadora de garrafones	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX



<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

## EQUIPOS PARA POLVOS

<b>Equipo</b>	<b>Procedimiento de operación</b>	<b>Procedimiento de Limpieza</b>	<b>Procedimiento de Mantenimiento</b>
Mezclador de Listones 100 L	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Molinos de Martillos	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Llenadora de Polvo All Fill	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Tapadora Resina	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Túnel de sellado	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Llenadora de Bolsas Matter Buró	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Codificadora Norwood	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Empacadora de Bolsas	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Selladora de bolsas Vertrod	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Estación de desacarga de cuñetes	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Bascula con densificador	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

## EQUIPOS PARA USO GENERAL

<b>Equipo</b>	<b>Procedimiento de operación</b>	<b>Procedimiento de Limpieza</b>	<b>Procedimiento de Mantenimiento</b>
Estación rompedora de bolsas	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Tamizador centrifugo	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Elevador de Tarimas	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Estación de llenado de IBC	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Bascula de piso	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Estación de mezclado de IBC	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Estaciones de descarga de IBC	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Estación de limpieza de IBC	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Etiquetadoras Willet	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Etiquetadoras Web Master	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Encintadoras de caja colectiva	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Codificadoras VideoJet	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Básculas y Balanzas	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX
Montacargas	P-XXX-XX	P-XXX-XX	P-XXX-XX

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

## 5 DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE LA PLANTA DE SULFATO DE BARIO

### INSTALACIONES

La Planta de Sulfato de Bario está ubicada, diseñada, construida y mantenida de tal forma que permite asegurar la pureza, identidad, calidad y potencia de los productos. Cuenta con espacios específicos y apropiados que permiten que la producción se lleve a cabo de manera lógica y de acuerdo a la secuencia de las operaciones, proporcionando un ambiente seguro de trabajo, así como un flujo lógico de los materiales, para evitar los riesgos de contaminación cruzada y todas aquellas condiciones que afecten negativamente al producto, a su vez permiten una adecuada limpieza, sanitización y mantenimiento.

Las tuberías, sistemas de iluminación, aire acondicionado, sistema de purificación de agua y toda la maquinaria están diseñados y ubicados de tal forma que faciliten su limpieza y cuando sea necesario el mantenimiento este se realice fuera de las áreas de producción.

Se cuenta con instalaciones de control del aire, temperatura y humedad relativa dentro de las áreas de producción que son adecuadas a los productos que se manejan y las operaciones realizadas, los cuales son monitoreadas regularmente durante los procesos de producción para asegurar el cumplimiento de las especificaciones de diseño (ver P-XXX-XX). También cuenta con sistemas críticos como agua, aire comprimido libre de aceite, agua potable, drenaje y mantenimiento preventivo, así como un programa de control de plagas de acuerdo con el P-XXX-XX.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

**Requisitos para las instalaciones de acuerdo a la NOM-059-SSA1-1993**

Requisito	Cumple	No Cumple
Rótulo con nombre y clasificación de la empresa		
Nombre y número de autorización del responsable		
Cédula profesional del responsable e institución que la otorga		
Horario de asistencia		
Sistema de descarga de agua residual		
Sistema de descarga de aguas negras independiente al drenaje pluvial		
Áreas con acabado sanitario		
Iluminación		
Ventilación		
Aire filtrado		
Control del aire, Temperatura y Humedad		
Sistema de recolección de polvos		
Indicadores de Presión Diferencial		
Tuberías identificadas		
Área de recepción y distribución de materias primas		
Área de recepción y distribución de materias primas		
Áreas de acondicionamiento		
Vestidores y baños independientes a las áreas de producción		
Área de servicio médico		
Área de Control de Calidad independiente al área de Producción		
Área de Mantenimiento independiente a las áreas de Producción		
Área de Almacenamiento independiente a las áreas de Producción:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Área de cuarentena en el almacén</li> <li>• Área para el producto liberado</li> <li>• Área para materias primas y material de empaque liberado</li> <li>• Área materia prima y materiales rechazados</li> </ul>		

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

## 6 CONTROL DE LA FABRICACIÓN

Las operaciones de producción, están enfocadas a la obtención de productos que reúnan las condiciones de calidad requeridas y de acuerdo a las especificaciones del Registro Sanitario, para lo cual se establecen procedimientos con puntos de control claramente definidos aplicables a todas las operaciones involucradas, tales como el manejo de materiales y producto, muestreo, despacho, proceso, empaque, etiquetado, almacenamiento y distribución de manera que se puedan eliminar riesgos que afecten la calidad del producto.

### 6.1 Control y recepción de materias primas y materiales de empaque.

El principal objetivo de la Planta de Sulfato de Bario es fabricar medios de contraste orales para uso humano, empleando una combinación de materiales como activos, auxiliares y de empaque, de ahí que estos materiales tienen un impacto directo sobre la calidad del producto y deben estar sujetos a control de compras.

Los materiales sólo son adquiridos de proveedores que previamente hayan sido evaluados y considerados capaces de surtir en forma constante y cumpliendo con las especificaciones internas del departamento de Aseguramiento de Calidad y que forman parte de una lista de proveedores aprobados.

Los requerimientos de calidad y seguridad para los artículos que se adquieren (incluyendo el manejo, etiquetado, requisitos de envasado y transporte) se detallan en las especificaciones individuales. Los proveedores son evaluados de manera continua, en su desempeño contra los requerimientos para conocer su nivel de cumplimiento. Estos se revisan al menos una vez al año y pueden ser retirados de la lista debido a la incapacidad de abastecer materiales de calidad.

Se cuenta con un plan de inspección, pruebas y análisis específicos que se realizan a cada envío para asegurar la conformidad de los requerimientos específicos de la calidad o seguridad. El almacenista realiza una inspección para asegurar que los bienes y servicios se ajustan a los requerimientos específicos del pedido (tales como cantidad y descripción), realiza la identificación de los artículos y la limpieza (si es necesario),

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

almacenamiento en el área correspondiente y emite un reporte de llegada al departamento de Aseguramiento de Calidad para su muestreo y evaluación.

En el caso de calidad, se revisan los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados, que la de identificación sea congruente con lo requerido, así como evaluar todas las condiciones y su impacto potencial en el producto final. También asigna el número de lote y número de análisis a cada lote analizado. Los certificados de análisis o prueba, podrán ser aceptados como evidencia de conformidad de la calidad.

## 6.2 Control de almacenamiento de materias primas, materiales de empaque y producto.

Las áreas de almacenamiento poseen la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías (materias primas, materiales de empaque, producto terminado en cuarentena, liberado, devueltos o retirados del mercado). Fueron diseñadas para asegurar que los lugares de recepción y despacho de materias primas y materiales estén protegidos de las condiciones del clima, de tal forma que se cumpla con las buenas condiciones de almacenamiento (Temperatura y humedad, ver P-XXX-XX), se mantienen limpias de acuerdo al P-XXX-XX, y están equipadas de tal forma que los contenedores de materiales que ingresan, sean limpiados antes de su almacenamiento.

Cuenta con áreas específicas debidamente señaladas, como áreas de cuarentena y de productos rechazados, retirados del mercado o devueltos, y área de producto aprobado. El ingreso de los materiales esta basado en el sistema de primeras entradas y primeras salidas (ver P-XXX-XX).

Las materias primas en el área de almacenamiento deben ser etiquetadas adecuadamente (ver P-XXX-XX) con el nombre del producto, código de referencia, números de lote y análisis asignados, la condición en la que se encuentra (cuarentena, en análisis, liberados, rechazados, devueltos o retirados, cuando es necesario, la fecha de caducidad y la fecha en la cual se llevará a cabo el reanálisis. Una vez identificados, deben ser colocados en el área correspondiente de acuerdo al P-XXX-XX.

El muestreo de materias primas y material de empaque se realiza en un área específica que cuenta con flujo laminar, de manera que se evite todo tipo de contaminación y de

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

acuerdo a los procedimientos del área de Calidad (P-XXX-XX y P-XXX-XX), identificando los recipientes del material a granel de los cuales se han retirado las muestras. Únicamente se emplean materiales dentro de su tiempo de validez.

Los materiales y productos rechazados se identifican y almacenan por separado para su disposición final dependiendo de la causa del rechazo (devolución a proveedores, reprocesarlos o destruirlos), se guarda un registro de los materiales.

### 6.3 Preparación y surtido de materias primas y material de acondicionamiento.

Antes de usar las materias primas o materiales de empaque, el jefe de Control de Calidad debe cerciorarse de que se ha comprobado que los materiales reúnen con las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza y otros indicadores de la calidad.

Las materias primas y materiales de empaque sólo son dispensadas por las personas designadas, de conformidad con el P-XXX-XX, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados o medidos en envases limpios, contados y adecuadamente etiquetados, y de igual manera evitar la contaminación cruzada. Estas operaciones son registradas y verificadas por una segunda persona. El surtido de las materias primas se realiza en el área de dispensado (102), el personal del almacén hace el surtido utilizando el equipo de seguridad (ver P-XXX-XX), mientras que el material de empaque es surtido en el almacén y entregado a Producción en el pasillo del área de acondicionamiento. Las materias primas y materiales de empaque son verificados por el personal de producción encargado y se disponen para ser utilizados conforme se indica en el P-XXX-XX.

Las materias primas y materiales dispensados para cada lote del producto se mantienen juntos y visiblemente etiquetados con el nombre, cantidad, lote (interno), y con el nombre y número de lote del producto que se va a fabricar. Una vez empleadas las materias primas, los contenedores vacíos son regresados al almacén para su disposición final de acuerdo al P-XXX-XX.

El almacén cuenta con un sistema de inventarios en el programa de cómputo (MAPICS), con el cual se lleva a cabo la conciliación de materiales y su rastreabilidad por lote.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

#### 6.4 Control de Producción.

Los productos se fabrican al generar una orden de producción, según las especificaciones del expediente maestro del producto, las cuales aseguran que se cumplan con los requerimientos legales y proporcione la satisfacción del cliente.

El proceso esta documentado en los procedimientos estándar de operación para realizar el proceso de manera adecuada, éstos son dados a conocer a los operadores y se mantienen actualizados y al alcance del usuario para consultas posteriores.

La identificación del producto se realiza mediante códigos o claves y se mantiene en todas las etapas del proceso, desde el primer uso de las materias primas hasta la disposición final del producto terminado. La identificación de materias primas, producto a granel y terminado, así como los equipos, las áreas de fabricación y acondicionamiento se realiza mediante el uso de etiquetas y de acuerdo al P-XXX-XX.

Antes de iniciar una operación de proceso, se toman las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materias primas, productos, residuos de productos, etiquetas o documentos que no son necesarios para la fabricación (ver P-XXX-XX y P-XXX-XX) y se solicita la autorización de Control de Calidad para el inicio de las operaciones.

El acceso a las áreas de producción se limitan al personal autorizado y los operadores utilizan equipo de seguridad (P-XXX-XX) durante cada uno de los procesos, no se realizan actividades simultáneas en la mismas áreas para evitar riesgo de confusión o contaminación cruzada.

Cada proceso de la fabricación es monitoreado por un Supervisor de producción, quien se encarga de verificar que se realicen los registros en la Orden de Fabricación y la identificación previa de utensilios, equipos y áreas, de establecer y mantener el control sobre los puntos críticos del proceso para mantener la calidad de las materias primas, así como realizar el cálculo del rendimiento, llevando a cabo la investigación necesaria para justificar en caso de que el rendimiento no se encuentre dentro de los valores de referencia. Los resultados de los análisis realizados por Control de Calidad son anexados a la orden de producción.



<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

Cuando es necesario que durante la fabricación se levante una desviación, ésta es generada por el supervisor de producción y aprobada por el representante del departamento de Control de Calidad, quienes se encargan de documentar, justificar y realizar las acciones correctivas para el lote de producto, las desviaciones generadas son anexadas al expediente de lote de producto.

## 6.5 Control de Acondicionamiento

El acondicionamiento del granel se realiza en base a la orden de acondicionamiento, y la presentación del producto terminado, cada actividad que se realiza es supervisada por el Supervisor de Acondicionamiento. La planta de Sulfato de Bario cuenta con áreas específicas dispuestas en líneas para el acondicionamiento de sus productos en las diferentes formas farmacéuticas y presentaciones, estas áreas tienen un área de llenado y un área de empaque. La entrada del personal esta restringido al número de personas necesario para realizar las actividades y la disposición del material de empaque esta controlada para evitar confusiones.

Los procesos de acondicionamiento se encuentran documentados en procedimientos y a lo igual que la fabricación son dados a conocer a los operadores y se mantienen actualizados y al alcance del usuario para consultas posteriores.

Al inicio de las operaciones de acondicionamiento, se verifica por parte de producción y Control de Calidad que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de productos, residuos de productos, etiquetas de lotes anteriores o de documentos que no son necesarios para la fabricación (ver P-XXX-XX y P-XXX-XX), que el personal asignado a las actividades de acondicionamiento porte la indumentaria necesaria según el P-XXX-XX.

El Supervisor de producción, se encarga de verificar que se realicen los registros en la Orden de Acondicionamiento conforme se vayan realizando, en caso de ser necesario levantar desviaciones y realizar la investigación y las acciones correctivas, hacer el cálculo del rendimiento y justificarlo en caso de encontrarse fuera de los valores de referencia, también se encarga de realizar las devoluciones de materiales de empaque y de la destrucción de materiales impresos con el número de lote y fecha de caducidad en presencia de Control de Calidad como se indica en el P-XXX-XX.

El producto terminado empacado en cajas colectivas (identificadas) se coloca en tarimas como se indica en el P-XXX-XX para ser almacenado en el área de cuarentena

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

ubicada en el almacén. Existen controles que aseguran que el producto terminado es manejado y almacenado en condiciones apropiadas de temperatura y humedad, los procedimientos están diseñados para proteger al producto y a quienes lo manejan.

### 6.6 Expediente de lote de producto

Los registros y toda la documentación generada durante los proceso de fabricación y acondicionamiento son reunidos en el expediente de lote de producto, en este expediente se incluyen las ordenes de fabricación y acondicionamiento, desviaciones, resultados de los análisis realizados durante el proceso, muestras de etiquetas codificadas, instructivos, entre otros (ver P-XXX-XX).

Estos registros son examinados por Control de Calidad, si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, debe someterse a una investigación completa la cual es registrada para su seguimiento.

### 6.7 Control de Distribución

Previo a la distribución de un lote de producto, el departamento de Control de Calidad realiza las pruebas y análisis necesarios de acuerdo a la metodología de análisis de producto terminado para la liberación del producto terminado, la documentación es completada y revisada (cierre del expediente maestro de producto), una vez liberado el producto, éste es almacenado como existencia disponible para la venta. El registro de la distribución de un lote de producto, es anexado al expediente maestro del producto con el fin de facilitar su rastreabilidad en caso de ser necesario el retiro del lote de producto del mercado.

Mallinckrodt Medical emplea transportistas externos para desplazar el producto. Se mantienen registros de todos los despachos (identificación de vehículos, fecha y números de lote del producto) para apoyar la rastreabilidad (ver P-XXX-XX).

El inventario de almacén se realiza con regularidad para asegurar que el producto no se deteriora o daña y que el almacenamiento se realiza en condiciones seguras. Se registran todos los movimientos de entrada y salida de inventarios de producto en existencia. En el almacén, existe un sistema de rotación de inventario de Primeras entradas, primeras salidas (ver P-XXX-XX).

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>			<b>MANUAL</b>	
			Código:	
			Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:	

## 6.8 Devoluciones y Quejas

Mallinckrodt Medical sostiene como política de calidad la satisfacción del cliente, cuenta con un departamento cuya función es mantener contacto con los clientes a fin de resolver dudas, quejas y si es necesario efectuar la devolución del producto.

Las quejas y la información relacionada con productos potencialmente defectuosos, son examinadas cuidadosamente por el personal de Control de Calidad de acuerdo con el P-XXX-XX. El personal encargado tiene la función de atender la queja, decidir las medidas que se adoptarán haciendo un seguimiento que puede incluir el retiro del producto después de la investigación y evaluación de la queja, así como notificar al cliente los resultados de la evaluación. La información y registros generados se anexan al expediente lote de producto.

Para realizar el retiro del producto, se designa a una persona como responsable de la operación y coordinación de la orden de retiro del producto conforme al P-XXX-XX, así como de realizar el informe correspondiente.

## 6.9 Control de recuperación o reproceso de materiales

Después de la evaluación de los productos rechazados, algunos pueden ser reprocesados, siempre y cuando no se vea afectada la calidad del producto y se efectúe de conformidad con un proceso bien definido, validado y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes, e inclusive la posibilidad de que la operación influya en el tiempo de vida del producto. El reproceso se realiza sólo si se cuenta con la autorización del responsable de Control de Calidad y del responsable sanitario, asignándole un nuevo número de lote al lote reprocesado y en base a un procedimiento, una orden de fabricación y/o de acondicionamiento específicos y autorizados para el lote que será reprocesado.

Las operaciones de reproceso son registradas y el departamento de Control de Calidad lleva a cabo pruebas adicionales de cualquier producto que haya sido reprocesado para contar con la liberación autorizada del lote.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

## 6.10 Control de la contaminación

La Planta de Sulfato de Bario fue diseñada para proteger la calidad del producto que se fabrica y acondiciona dentro de las instalaciones, por lo que cuenta con áreas separadas y específicas para que cada una de las etapas del proceso tenga un orden lógico y continuo, con el fin de minimizar los riesgos de confusión y contaminación cruzada. Las instalaciones están provistas de un sistema de extracción y purificación del aire, un sistema de presión diferencial, esclusas de aire, para evitar la generación de polvos, gases, vapores u organismos. El acceso a las mismas esta restringido al personal autorizado, siempre y cuando utilice la vestimenta apropiada (ver P-XXX-XX).

A las áreas y los equipos se les realizan pruebas para mantener un control en la limpieza y sanitización, con el fin de detectar la presencia de residuos; las áreas son sometidas periódicamente a control microbiológico para verificar que se encuentran dentro de los límites microbianos.

## 6.11 Validación

La transferencia de la Planta de Lafayette a México tuvo el propósito de ampliar la línea de productos radiológicos a base de Sulfato de Bario existente en Mallinckrod Medical, los nuevos procesos se someten a estudios de validación, ya que éstos constituyen una parte esencial de las Buenas Prácticas de Fabricación, también se valida cualquier modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o reproducibilidad del proceso.

Se elabora un protocolo de validación para cada proceso a validar (IQ, PQ, EQ), en base a los puntos críticos del proceso como son materias primas, áreas, personal, sistemas, los métodos analíticos, la limpieza y sanitización de equipos y áreas, la calificación de los equipos y sistemas críticos en base a su diseño, instalación y operación.

Se genera un reporte escrito que resume los resultados y las conclusiones de la validación, el cual es archivado junto con todos los registros referentes a la validación.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

Se pretende establecer una revalidación periódica de los procesos para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados preestablecidos.

### 6.12 Control de laboratorio analítico

Control de calidad realiza actividades como el muestreo, la determinación de especificaciones y ensayos, así como la organización, documentación y procedimientos de liberación que aseguren que se llevan a cabo las pruebas necesarias y que los materiales no son liberados para el uso, ni los productos liberados para la venta o distribución, hasta que su calidad haya sido evaluada como satisfactoria.

El departamento de control de calidad realiza las pruebas para materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado de acuerdo a las especificaciones de cada uno y conforme a los procedimientos correspondientes, el resultado es registrado y verificado por el supervisor del departamento antes de que el material o producto sea liberado o rechazado.

El muestro se realiza de tal forma que se evite la contaminación, confusión de los materiales u otros factores que influyan negativamente en la calidad del producto, de acuerdo al P-XXX-XX para muestreo de materia prima y material de acondicionamiento, P-XXX-XX para el producto a granel y producto terminado. Los contenedores de la muestra se identifican con una etiqueta que indique el nombre del material sometido a muestreo, el número de lote, número del contenedor donde se ha tomado la muestra, la firma de la persona que tomó la muestra y la fecha del muestreo. Los equipos empleados para el muestreo son calibrados de acuerdo al programa de calibración (ver P-XXX-XX), su limpieza, operación y mantenimiento se realiza de acuerdo a los procedimientos específicos para cada uno.

Control de calidad evalúa la calidad y estabilidad de los productos terminados de acuerdo NOM-073-SSA1-1933, establece la fecha de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de las pruebas de estabilidad relacionadas a las condiciones de almacenamiento. La estabilidad se determina antes de la comercialización, así como después de cualquier modificación significativa de los procesos, equipos, materiales de envasado u otro factor.

Los reactivos y medios de cultivo son preparados en el laboratorio de conformidad con procedimientos escritos y etiquetarse debidamente. En la etiqueta se indicará la

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código	
		Revisión 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha y las condiciones de almacenamiento, firma y fecha por la persona que preparó el reactivo. Los patrones de referencia primarios y secundarios se emplean de acuerdo a la monografía de cada uno y se almacenan y emplean de tal forma que no se vea afectada su calidad. Para el uso de medios de cultivo se cuenta con controles positivos y negativos, a fin de verificar si los medios de cultivo son sensibles y el tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos es de acuerdo a la sensibilidad requerida.

Las muestras tomadas de cada lote de producto terminado (muestras de retención), materias primas y materiales, deben ser retenidas por un mínimo de un año y hasta 5 años después de la fecha de caducidad. Los productos terminados deben mantenerse en su envase final y almacenado en las condiciones recomendadas. La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos debe ser suficiente para que éstos puedan ser sometidos a nuevos exámenes completos.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		MANUAL	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

## 7 EQUIPO DE FABRICACIÓN

Los equipos están diseñados, adaptados y calificados a las operaciones que se realizan en la planta. El diseño y la ubicación de los equipos reducen al mínimo el riesgo de que se cometan errores durante su operación, a su vez, permiten efectuar eficientemente el desarmado, limpieza, armado y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, acumulación de polvo y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. La limpieza de los equipos se realiza de acuerdo a los procedimientos correspondientes, una vez limpios son identificados y protegidos, la limpieza queda registrada en bitácoras, al iniciar con el proceso, las identificaciones de procesos anteriores son retiradas y destruidas, y se cambian por una nueva.

Los planes y procedimientos de producción establecen las condiciones para el equipo, lugar de trabajo, instalaciones y servicios de apoyo. Las actividades de mantenimiento y control, se documentan y realizan con seguridad, tomando las precauciones necesarias para evitar contaminar el producto, tales como el uso de lubricantes, refrigerantes y solventes de calidad farmacéutica. Se cuenta con un sistema de mantenimiento preventivo, diseñado para impedir los paros de planta e identificar los riesgos potenciales a la salud y seguridad antes de que ocurran.

Los equipos e instrumentos de medición, pesada, registro y control, se someten a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos y de acuerdo al programa de mantenimiento (P-XXX-XX) y calibración (P-XXX-XX), estas operaciones son registradas y se indica claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración, así como las fechas en que debe efectuarse una recalibración, mediante el uso de una etiqueta que es adherida a cada equipo.

<b>MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION</b>		<b>MANUAL</b>	
		Código:	
		Revisión: 00	Página:
Elaboración: Andrea Ortega Calixto	Revisión:	Aprobación:	Fecha:

## 8 DESTRUCCIÓN Y DISPOSICIÓN FINAL DE RESIDUOS

### POLÍTICA DE SEGURIDAD

El objetivo de la empresa es preservar la salud, el bienestar e integridad del personal que labora en las instalaciones, para lo cual la empresa ha establecido un programa de seguridad que proporciona un ambiente de trabajo seguro y sano, así como pretende cuidar el medio ambiente estableciendo e implementando las medidas suficientes y necesarias para eliminar o minimizar los riesgos o pérdidas, así como para proteger nuestro medio ambiente derivados del proceso productivo.

La Planta de Sulfato de Bario realiza sus operaciones de manera que se protejan los recursos naturales y el medio ambiente. Cumple con las leyes y reglamentaciones ambientales aplicables en México DF. El programa de protección al ambiente incluye la prevención de la contaminación del aire, la tierra y el agua, así como la evaluación y mantenimiento periódico de las fuentes que pudieran generar contaminación.

Los residuos peligrosos generados en la Planta son manejados de acuerdo al P-XXX-XX y para su disposición final se entregan a compañías autorizadas para tal fin.



---

---

## CONCLUSIONES

---

---

## Conclusiones

Los medios de contraste desempeñan un papel fundamental para la evaluación radiológica de la anatomía y funcionalidad de diversos órganos y sistemas. Aunque no son propiamente un medicamento, la secretaría de salud los considera como tal en su fabricación, lo que fundamenta la necesidad de soportar todas las etapas de fabricación, envasado y comercialización con documentación estructurada y funcional que satisfaga las exigencias oficiales y que asegure un sistema integral de calidad basado en las buenas prácticas de fabricación.

La presente propuesta de manual, refleja la convicción que tenemos en la planta de Sulfato de Bario para desarrollar un sistema de calidad que satisfaga las necesidades del cliente a nivel nacional e internacional. Esta propuesta tiene el propósito de establecer y describir los lineamientos internos bajo los cuales la elaboración de nuestros productos es controlada, de acuerdo a los requerimientos de la norma NOM-059-SSA1-1993, para demostrar la capacidad que se tiene de cumplir con la aplicación eficaz del sistema de calidad, de los procesos de mejora continua del sistema, del aseguramiento de la conformidad con los requisitos del cliente y de los reglamentos oficiales.

En la planta de Sulfato de Bario, es importante que la NOM-059-SSA1-1993, sea cumplida en todos sus lineamientos, debido a que los medios de contraste son productos que interaccionan con el organismo, si los procesos de manufactura y acondicionamiento no son adecuados, no podríamos garantizar su efectividad y lejos de ejercer su función como auxiliar diagnóstico perjudicarían la salud, la economía y el bienestar del paciente.

El manual de Buenas Prácticas de Fabricación es la herramienta que relaciona los lineamientos de la NOM-059-SSA1-1993, con las actividades realizadas en la planta de Sulfato de Bario, describe el sistema de administración de calidad, estableciendo la misión, la visión, los objetivos y las políticas de la empresa para ofrecer al cliente un producto de calidad. A su vez funciona como la base para realizar auditorías internas para evaluar el sistema de calidad involucrando no solo al personal de la planta de sulfato de bario, sino también compromete al personal administrativo para que en conjunto se logre el éxito de la implantación del sistema de calidad a fin de formar grupos eficaces que adopten la cultura de calidad.

La divulgación del manual de Buenas Prácticas de Fabricación nos permite sensibilizar al personal y lograr reafirmar su compromiso con la cultura de calidad de la empresa y la mejora continua de los procesos mediante un plan que abarque:

- La elaboración, actualización y seguimiento de los Procedimientos Estándar de operación, en los cuales se describa cada una de las actividades realizadas en la planta de Sulfato de Bario.
- Elaboración de un programa de capacitación efectivo, basado en las Buenas Prácticas de Fabricación que permita evaluar y certificar al personal que labora en la planta de Sulfato de Bario.
- Programas de capacitación continua que permitan reforzar los conocimientos aprendidos y la divulgación de las actualizaciones realizadas a los Procedimientos Estándar de Operación.
- Divulgación del manual de Buenas Prácticas de Fabricación, mantenerlo al alcance de todos los operadores para sensibilizar a los empleados en la importancia de crear y mantener un sistema de calidad basado en las Buenas Prácticas de Fabricación.

- 
- 
- Dar seguimiento al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación en los procesos operativos, estableciendo una política de observación del comportamiento de los operadores.
  - Documentar cada una de las actividades para mantener una trazabilidad de los procesos.
  - Contar con programas departamentales de salud ocupacional y de higiene y seguridad, con los cuales se implante una cultura de sanidad y seguridad en las actividades realizadas en la planta de Sulfato de Bario.

La aplicación del plan de mejora basado en las Buenas Prácticas de Fabricación proporciona beneficios como:

- Elaboración de productos más confiables y seguros para el cliente.
- Procesos controlados y mejor distribuidos que aumenten la productividad de la planta de Sulfato de Bario.
- Crea áreas de oportunidad en cada una de las actividades, lo que favorece una mejor organización y disminución de pérdida de tiempo.
- Disminución de desperdicios, contaminación y rechazos que a su vez reducen los costos y eliminan las variaciones de las ganancias, lo que favorece al aumento de las utilidades.
- Crear una cultura de orden y limpieza en la organización para mejorar el desarrollo de las capacidades del personal.
- Permite crear una empresa más competente dando como resultado la ampliación del mercado.
- Se logra la satisfacción del cliente.

En lo personal, la elaboración de este manual me ayudo para conocer la importancia que tiene la aplicación de las buenas prácticas de fabricación en todos los procesos, ya que así se obtienen beneficios como la obtención de mejores resultados, la disminución de reprocesos y rechazos, y finalmente lograr una mejor competitividad en el mercado, la cual satisface completamente a los clientes.

---

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

---

## Bibliografía

- Argüelles G. M. (2000). Manual de Calidad para una planta purificadora de agua. Facultad de Química.
- Campos E. M. D. (1995). Buenas Prácticas de Fabricación y Laboratorio en el nuevo marco de normalización en México; Facultad de Química.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (2000). Departamento técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1ª edición, Madrid.
- Colodenco D., et al (2001). Reacciones adversas a medios de contraste radiológicos: criterios y conductas. Revista de la Asociación Argentina de Alergias e Inmunología clínica y la Sociedad Argentina de Radiología, agosto – octubre, 32:3.
- Cruz J. (1996), ISO 9000. Editorial Orion, México.
- Dector C. (2000). Descripción, elaboración y manejo de los medios de contraste. Mallinckrod Medical.
- Dena E. E. et al (2001). Revisión de conceptos sobre medios de contraste intravasculares iónicos contra no iónicos. Departamentos de Radiología del Hospital General de México, SSA, San José de Monterrey y Clínica Magisterio de Monclova Coahuila.
- Elías A. A. (1973). Medios de Contraste radiológico. Facultad de Química.
- Espinosa P. (1994). Curso de Medicina Nuclear. Mallinckrodt Medical.
- Frías F. M. A. (1997). Desarrollo de un manual de aseguramiento de calidad para el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química.
- Flores J., Martínez J., Casillas F. (1992). Manual de Buenas Prácticas de Higiene y Sanidad. Secretaría de Salud, Dirección General de Control Sanitario de Bienes y Servicios, Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario. Septiembre.
- Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Junio de 1997, Perú.
- Manzanedo O. M. et al (1999) , Reacción tardía a contrastes radiológicos. Sección de alergia, Hospital general Yagüe, Burgos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Diario Oficial de la Federación, 31 de julio de 1998.
- Pablo N. B. (2001). Propuesta para la elaboración de un manual de calidad para un laboratorio ambiental. Facultad de Química.
- Pedrosa C., Casanova R. (1997). Diagnóstico por imagen. Tratado de Radiología Clínica. Tomos I y II, 2ª edición, Ed. Mc Graw Hill.

- 
- 
- Quirce G. et al (1986). Reacciones adversas a Medios de Contraste radiológicos. Alergología Clínica (V), Tratado de alergología e inmunología clínica Tomo VII, primera edición, Madrid: Luzan 5.
  - Ridley L. (1998). Allergic reactions to oral iodinated contrast media agents: Reactions to oral contrast. Australis Radiol, May 42(2): 114-7.
  - Ring J. et al (1996). Mechanism of Pseudo Allergic reactions due to Radiographic Contrast Media. Allergy Clin. Immunol. Int. 8:123.
  - Santos J. (2000). Medios de Contraste intravasculares yodados iónicos y no iónicos. SBM diagnóstica, Shering Mexicana SA de CV, México.
  - Seaver Matt (2001). Implementación de la ISO 9000:2000. Panorama editorial, México.
  - Sutton D. (1980). Barium Sulphate Contrast Agents General. A textbook of radiology and imaging, Churchill Livingstone, London.
  - Wilburg L. et al (1996). Contrast Media Part I, Nov.
  - Valverde E. et al (1998). Muerte durante la aplicación de medios de contraste en técnicas radiológicas, Nov. [www.geocities.com/hotsprings/resort/4121/docencia/legal/contraste.html](http://www.geocities.com/hotsprings/resort/4121/docencia/legal/contraste.html).
  - Vázquez M. E. (2001). Guía para verificar las Buenas Prácticas de Fabricación en la Industria Farmacéutica dedicada a la Fabricación de Medicamentos. Escuela de Estudios Superiores Zaragoza.

---

---

## Procedimientos

- Desarrollo y Control de Procedimientos Estándar de Operación (PEO's). Mallinckrodt Medical, 18-Oct-00.
- Procedimiento para Redacción de Procedimientos. Mallinckrodt Medical, 18-Jul-04.
- Procedimiento de Asignación de Claves para Procedimientos Estándares de Operación. Mallinckrodt Medical, 21-May-04.
- Procedimiento que describe las reglas de documentación. Mallinckrodt Medical, 24-Sep-03.
- Procedimiento para Redacción y Control de Políticas de Tyco-Healthcare Mallinckrodt Medical. Mallinckrodt Medical 14-Jul-03.
- Emisión de Ordenes de Manufactura y Acondicionamiento. Mallinckrodt Medical 19-Sep-03.
- Procedimiento para la Elaboración de Protocolos de Entrenamiento y Capacitación. Mallinckrodt Medical, 21-Dic-01.
- Capacitación y Entrenamiento para el personal de la planta de Sulfato de Bario. Mallinckrodt Medical, borrador.
- Procedimiento para elaboración de Descripciones de puesto. Mallinckrodt Medical, 26-Ago-03.
- Conformación de expedientes de garantía de calidad. Mallinckrodt Medical, 14-Jul-04.
- Control interno de la documentación en la planta de medios de contraste orales. Mallinckrodt Medical, 19-Ago-03.
- Procedimiento para evitar equivocaciones u omisiones durante la fabricación de los productos de la planta de Sulfato de Bario. Mallinckrodt Medical, 19-Ene-04.
- Procedimiento para la dotación de uniformes y equipo de protección personal. Mallinckrodt Medical, 12-jul-04.

---

## Páginas de Internet

- [www.calidad.com.ar](http://www.calidad.com.ar)
- [www.cof.es/pam220/vari0s/diaqnost.htm](http://www.cof.es/pam220/vari0s/diaqnost.htm)
- [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- [www.iso.ch](http://www.iso.ch)
- <http://homepages.g0.com/homepages/r/i/v/rivasedu/rx.htm>
- [www.t2star.com/ct\\_1/contrast\\_1.html1](http://www.t2star.com/ct_1/contrast_1.html1)