



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“EVOLUCIÓN DE LA NORMALIZACIÓN EN MÉXICO EN BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN”.

TRABAJO ESCRITO PARA TITULACIÓN VÍA CUARTA OPCIÓN

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:
JAVIER RAMOS HERNÁNDEZ



MÉXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2005

m 347559



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: Georgina Margarita Maya Ruiz

Vocal: Pedro Salvador Valadez Eslava

Secretario: Raúl Lugo Villegas

1er Suplente: Efrén Hernández Baltazar

2o Suplente: Zoila Nieto Villalobos

Sitio Donde se Desarrollo el Tema:

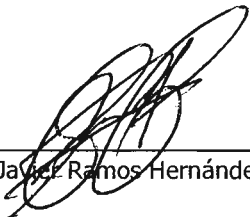
Departamento de Farmacia
Facultad de Química
U.N.A.M.

Asesor del Tema:



Q.F.B. Georgina Margarita Maya Ruiz

Sustentante:



Javier Ramos Hernández

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Ma Elena Hernández y Juan Ramos

Con inmenso amor y gratitud por haberme dado el ser, porque han sabido guiar mis pasos por el camino correcto, por su apoyo, consejos, paciencia, confianza, entusiasmo y múltiples sacrificios para poder lograr mi formación profesional, porque no hay herencia más valiosa que el conocimiento.

A MI UNIVERSIDAD

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi alma mater y en especial a la Facultad de Química, por proporcionarme las herramientas necesarias para realizarme profesionalmente en la vida.

A MIS PROFESORES

A través de éstas líneas quiero dar gracias a los Profesores de la Facultad de Química, especialmente a las Profesoras Q.F.B. Georgina Margarita Maya Ruiz y a M. en C. Socorro Alpizar Ramos por su gran calidad Humana y Académica. Gracias por compartirme sus conocimientos, su amistad y por haberme dirigido en ésta investigación.

Mi profundo reconocimiento a los Profesores que integran el H. Jurado, por su valioso tiempo invertido en la revisión de éste trabajo y sus valiosas aportaciones.

Sinceramente gracias.

A TODOS MIS AMIGOS

A todos mis amigos con quienes pase momentos inolvidables, por compartir momentos de alegría y de tristezas, de triunfos y derrotas, amigos que nunca olvidare y siempre tendrán un lugar muy especial en mi corazón.

“Esto no está aquí”

ÍNDICE

Objetivo.....	2
Introducción	3
Información General sobre el Tema	7
Sistema Nacional de Salud.....	7
Prácticas Adecuadas de Fabricación.....	7
Asegurando la Calidad.....	8
Normas Oficiales Mexicanas.....	9
Discusión	9
Ventajas en la Aplicación de las GMP´s.....	16
Conclusiones	19
Anexo 1 Cuestionario sobre GMP´s.....	20
Bibliografía	32

OBJETIVO:

Conocer la importancia y evolución de las Buenas Prácticas de Manufactura en la elaboración de productos farmacéuticos para asegurar su identidad, eficacia, potencia, inocuidad, pureza y seguridad.

1.- INTRODUCCIÓN (3)

El término GMP's (Good Manufacturing Practice) fue introducido para regular las operaciones de manufactura, envasado y etiquetado en la industria farmacéutica.

En 1906 el Congreso de los Estados Unidos aprobó la primera Legislación de Protección al consumidor creando una agencia Federal que se denominó Administración de Alimentos y Drogas (FDA).

La función principal era la protección al consumidor, no existían medios legales para controlar la introducción de nuevas drogas, fue la industria farmacéutica quien inició los estudios preclínicos de drogas en desarrollo, en laboratorios con animales.

En 1938 la Administración de Drogas y Alimentos FDA recibió responsabilidades adicionales para regular la manufactura de productos farmacéuticos nuevos, estas nuevas leyes establecían que una nueva droga podría mercadearse solamente cuando se había establecido previamente su seguridad cuando se administra de acuerdo a las instrucciones un su etiqueta.

La Industria Farmacéutica desarrolló los métodos y pruebas necesarias para investigar la acción de la droga en animales antes de usarse para estudios clínicos en personas.

En la década de los 40's estudios minuciosos de las técnicas de manufactura hechos por la FDA y la Industria Farmacéutica prepararon las bases para las normas que luego vinieron a conocerse como las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP's).

Hasta mediados de los cincuentas, los procedimientos operativos para la manufactura de fármacos consistían en la fórmula y el método básico de elaboración de los productos. Los procedimientos escritos eran concisos y basados en la experiencia de los operarios. Como los lotes de los productos farmacéuticos se incrementaron, se hizo imperiosa la necesidad de guías más apropiadas.

En 1962 el Gobierno aprobó legislación adicional exigiendo que las nuevas drogas debían ser además de seguras eficaces. La ley establecía que una droga estaba adulterada si no era manufacturada en conformidad con las GMP's.

El ente regulador del Departamento de Salud y Seguridad Social de Gran Bretaña en cooperación con otros organismos relacionados, compiló la Guía de las Buenas Prácticas de Manufactura también conocida como la Guía Naranja (Orange Guide).

En EE.UU. las regulaciones GMP fueron desarrolladas por la FDA (Food and Drug Administration). Las regulaciones fueron similares en concepto a la guía naranja, pero a diferencia de ésta, obligatorias. En los años setentas la FDA crea el programa de autoinspección, en esos años también surge por primera vez el término validación, que constituye un programa escrito y detallado de cada operación a realizar.

En resumen, la Industria Farmacéutica y la FDA en cooperación desarrollaron una serie de reglamentos que vinieron a conocerse como Buenas Prácticas de Manufactura para asegurar la producción y distribución de drogas seguras y eficaces.

En 1976 la FDA propuso una extensa revisión y la expansión de GMP's.

El aseguramiento de la calidad implica entonces el control integral en la elaboración, abarcando la selección de los proveedores de materias primas y materiales para envasado, la edificación adecuada, las técnicas de elaboración, limpieza y sanitización, los controles, la capacitación del personal, la documentación y todo lo que pueda afectar directa o indirectamente la calidad del producto. Cada punto es importante y contribuye en forma significativa a alcanzar el objetivo final: lograr un producto de máxima calidad. La selección de proveedores confiables permite tener siempre materias primas de la misma calidad y productos homogéneos con el tiempo.

Cuando se habla de edificación adecuada nos referimos a aquella que permite realizar nuestras tareas de forma organizada y minimizando todos los riesgos de contaminación, tanto microbiológica como cruzada (con otros productos elaborados en la planta). Se debe contar con espacios suficientes, materiales de construcción de fácil limpieza, sistemas de filtración de aire, flujos laminares, etc. La lista es extensa, las normas nos dan sólo los lineamientos generales y las condiciones mínimas a cumplir. Uno de los pilares de las GMP's es el personal, que siempre debe estar en cantidad suficiente y contar con la preparación adecuada. La capacitación debe ser constante, concientizando a todos de la importancia que cada tarea tiene en los resultados globales y cómo contribuye a la mejora continua. Se debe lograr que cada integrante del equipo sienta que forma parte de la calidad con que sale el producto. Y todo debe estar documentado, desde quién compra, hasta cada paso de las tareas a realizar, esto permite que todo el personal sepa qué debe hacer y cómo hacerlo, dejando documentación veraz de lo realizado aplicando en todo momento Las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP's).

Básicamente las GMP's, es lo que se debe hacer, y el cuidado que se debe tener para asegurar la calidad del producto.

La importancia de la implementación de las GMP's es reconocida en muchos países, más de veinte han publicado sus guías GMP's.

El rol protagónico de las GMP's reside en el hecho de que han demostrado ser a lo largo de los años el mejor sistema para garantizar la calidad de los medicamentos.

En la Industria Farmacéutica el cumplimiento de las GMP's es necesario para fabricar y vender productos farmacéuticos con la calidad requerida por el usuario. Las regulaciones existen para proteger al paciente y asegurar que los productos farmacéuticos son fabricados, analizados y etiquetados de acuerdo a estándares aprobados. Estos estándares y regulaciones se diseñan también para asegurar que un producto fabricado por una compañía es equivalente en calidad al mismo producto fabricado por otra.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) es el documento oficial expedido por la Secretaría de Salud, en el que se consignan las especificaciones, tolerancias y métodos de análisis, de los medicamentos y sus materias primas, en especial los incluidos en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud, con el objeto de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de dichos insumos para la salud. Por lo tanto, los productos de fabricación nacional así como los de importación deben cumplir con lo establecido en la FEUM (en este sentido la Farmacopea mexicana es la norma de calidad para medicamentos y sus materias primas).

La primer Farmacopea mexicana se publicó en el año 1846 y fue elaborada por la Academia Farmacéutica de la Ciudad de México, pero fue hasta 1930 cuando apareció la primera edición de la Farmacopea Nacional producida por el entonces Departamento de Salubridad Pública. En 1984 se constituyó la CPFEUM (Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos), como órgano asesor de la Secretaría de Salud responsable de la revisión, actualización y edición de la FEUM.

La Comisión Permanente de la FEUM está integrada por un gran número de profesionales comprometidos con la misión común: reducir los riesgos a la salud pública por medicamentos de baja calidad, tanto de origen nacional como extranjero, estableciendo y distribuyendo, a través de publicaciones, suplementos y soportes tecnológicos las especificaciones actualizadas, claras y armonizadas internacionalmente, para la producción, almacenamiento y distribución de medicamentos.

La CPFEUM cuenta con la participación de las siguientes instituciones:

- Consejo de Salubridad General
- Institutos Nacionales de Salud
- Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (antes Laboratorio Nacional de Salud Pública)
- Instituto Mexicano del Seguro Social
- Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
- Universidad Nacional Autónoma de México
- Universidad Autónoma Metropolitana
- Instituto Politécnico Nacional
- Academia Nacional de Medicina, A.C.
- Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas, A.C.
- Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.
- Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
- Producción Químico Farmacéutica, A.C.

Una empresa que aspire a competir en los mercados de hoy, deberá tener como objetivo primordial la búsqueda y aplicación de un sistema de aseguramiento de la calidad de sus productos.

Contar con ese sistema, no implica únicamente la obtención de un certificado de registro de calidad, sino que a su vez, forma parte de una filosofía de trabajo que aspire a que la calidad sea un elemento presente en todas sus actividades, en todos sus ámbitos y sea un modo de trabajo y una herramienta indispensable para mantenerse competitiva.

En otras palabras, la búsqueda de la calidad, implica aspirar a una excelencia empresarial.

La gestión de calidad de una empresa está basada en primer lugar, en las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), que asimismo son el punto de partida para la implementación de otros sistemas de aseguramiento de calidad, como el sistema de Análisis de Riesgos y Control de Puntos Críticos (ARPCP ó HACCP) y las Normas de la Serie ISO 9000, como modelos para el aseguramiento de la calidad.

Estos procesos, interrelacionados entre si, son los que aseguran tener bajo control la totalidad del proceso productivo: ingreso de las materias primas, documentación, proceso de elaboración, almacenamiento, transporte y distribución.

El cumplimiento de un sistema de calidad da como resultado productos que cumplen los requisitos para los que fueron diseñados. La carga regulatoria general se reduce frecuentemente una vez se desarrolla confianza en los programas de cumplimiento de la industria y se logra reducir el número de las inspecciones.

El cumplimiento también mejora las utilidades disminuyendo el tiempo para la venta, minimizando las tasas de los reprocesos, los rechazos y los retiros de producto del mercado, eliminando las formas más drásticas de la acción regulatoria tales como las suspensiones o las incautaciones.

Las compañías que han llegado a niveles aceptables de cumplimiento han dado muchos pasos en común. Estas han:

1. Implementado sistemas para comprender y seguir las GMP´s
2. Validado sus procesos de manufactura.
3. Desarrollado sistemas efectivos para controlar sus registros maestros y de producción de lotes.
4. Dispuesto de procedimientos escritos para las etapas de proceso y control críticas
5. Desarrollado programas de capacitación que funcionan de manera que los trabajadores comprenden lo que se espera de ellos.

Aunque estos programas resultan en niveles de cumplimiento satisfactorios, de acuerdo a lo medido por los inspectores, pueden no alcanzar el nivel de cumplimiento que permitiría a las compañías ganar la recompensa más grande, asociada con un estado de calidad total.

Anteriormente los fabricantes farmacéuticos diseñaban y controlaban sus procesos antes de las regulaciones de GMP´s, en ese entonces considerando la tecnología disponible, las firmas con reputación manufacturaban sus productos con los mismos estándares altos con que los hacen actualmente, sin embargo había empresas que no seguían tales estándares de calidad. A mediados de los años 70´s las inspecciones estaban todavía orientadas principalmente a las instalaciones y al proceso más que al registro y las revisiones de los PNO´s. El cumplimiento de las GMP´s da como resultado los procedimientos de producción y control que son científica y técnicamente manifestaciones rigurosas de mejores prácticas y son diseñados para asegurar que los productos tienen los niveles requeridos de seguridad, calidad, potencia y pureza, asegurando automáticamente el cumplimiento con las regulaciones y los lineamientos que marca la normatividad.

Dentro del concepto de garantía de Calidad, las GMP´s constituyen un factor que asegura que los productos se elaboren en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuada al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

2.- INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA (3), (4)

EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Las actividades de regulación sanitaria de los productos, bienes y servicios de la economía que tienen un impacto sobre la salud son desempeñadas por la Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario y sus contrapartes a nivel estatal. Hace años estas actividades se desarrollaban en un marco caracterizado por la ausencia de profesionales especializados, poca certidumbre jurídica para los particulares y espacios propicios para la corrupción.

La eliminación gradual de las autorizaciones ha disminuido considerablemente la corrupción y le ha permitido a la Secretaría de Salud (SSA) pasar del control administrativo en esa materia a la supervisión sustantiva, es decir, a la vigilancia sanitaria de establecimientos, productos y servicios. A esto también ha contribuido la adopción de un modelo de vigilancia que elimina la discrecionalidad en la selección en los establecimientos a través de la selección aleatoria de las visitas. Asimismo, la emisión del Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios y de cerca de 50 Normas Oficiales Mexicanas en esta materia han propiciado una mayor certeza jurídica.

En México el Sistema de Salud actual tiene casi 60 años de existencia:

Su fundación data de 1943 (se crearon la Secretaría de Salubridad y Asistencia hoy Secretaría de Salud, el IMSS, y el Hospital Infantil de México).

Posteriormente se crean 10 Institutos (INFONAVIT, ISSSTE, FOVISSSTE, etc)

En 1979 se crean programas rurales y urbano marginales.

En 1983 se promulga la Ley General de Salud.

PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN

Las GMP´s exigen que:

- Todos los procesos se definan claramente, se revisen sistemáticamente, se actualicen y se compruebe que son el medio de fabricar productos que tengan la calidad adecuada para cumplir con especificaciones.
- Se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.

- Se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:
 1. Personal adecuadamente calificado y capacitado.
 2. Infraestructura y espacio adecuados.
 3. Materiales, envases y etiquetas correctos.
 4. Equipos y servicios adecuados.
 5. Procedimientos e instrucciones correctos.
 6. Almacenamiento y transporte apropiado.
 7. Personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción.
- Las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles.
- Los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos.
- Se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido efectuados y que la calidad del producto son las previstas, documentar cualquier desviación e investigar exhaustivamente.
- Los registros referentes a la historia de un producto estén completos y accesibles.
- El almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.
- Se establezca un sistema que haga posible el retiro de un producto del mercado.
- Se estudie toda queja contra el producto ya comercializado y se investiguen las causas de los defectos de calidad y se adopten las medidas necesarias para prevenir los defectos.

Las GMP's y la validación son dos conceptos que no pueden estar separados, son esenciales para asegurar la calidad. Frecuentemente, la validación de un proceso conducirá a la mejora de la calidad para en suma asegurar la calidad consistentemente.

ASEGURANDO LA CALIDAD

Hasta a principios de los años 60's, la única forma en que se podía decir que un medicamento estaba adulterado, era tomando una muestra del lote sospechoso y examinando la muestra en el laboratorio y verificar que no cumplía con las especificaciones o que estaba adulterado.

Esta situación prevaleció por muchos años, y causó dificultades regulatorias y preocupaciones de salud pública, motivando la creación de nuevas leyes al respecto.

La calidad de un producto no puede asegurarse para un proceso por pruebas de control de calidad de rutina, debido a la limitación del muestreo estadístico y a la sensibilidad de las pruebas de producto terminado. Variaciones de calidad entre unidades del mismo lote o entre lotes diferentes, rara vez son detectadas en muestras de producto terminado. Las pruebas de esterilidad son frecuentemente mencionadas para mostrar las limitaciones de las pruebas del producto terminado, una validación exitosa proporciona un alto grado de confianza en que el mismo nivel de calidad es consistentemente construido dentro de cada unidad del producto terminado, de lote a lote.

Al igual que la validación de cualquier proceso, las medidas de aseguramiento de calidad tienen lugar y se usan para proteger la seguridad del producto para su uso.

Algunas de las medidas son:

Previsiones para asegurar la calificación del personal.

Programas de capacitación para el personal.

Control para recepción, almacenamiento y uso de materiales.

Calificación del proveedor.

Disponibilidad de equipo adecuado e instalaciones de almacenamiento, etc, todas ellas enmarcadas en las GMP's.

NORMAS OFICIALES MEXICANAS

- Norma Oficial Mexicana Nom-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica.
- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

3.- DISCUSIÓN (1),(4),(5)

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-93, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica.

Dentro de las Partes fundamentales de la NOM 059 se puede mencionar que:

- ❖ En lo que respecta a la Organización de un Establecimiento deberá haber un organigrama actualizado de la Empresa, donde se indique claramente que:
 - El responsable de la Producción y el de Control de Calidad no reporten el uno al otro, para evitar conflictos de interés.
 - Exista el número adecuado de personas para cubrir y supervisar las funciones operativas.

- ❖ Deberá existir una descripción adecuada para cada puesto de trabajo, esta descripción deberá indicar claramente lo siguiente:
 - El nivel escolar necesario.
 - La experiencia requerida para cubrir el puesto.
 - Las responsabilidades y autoridad correspondientes.
 - La línea directa de reporte.
 - Capacitación especializada.

- ❖ Los responsables de Producción y Garantía de Calidad tendrán estudios como mínimo de licenciatura en el Área de Química y/o Farmacéutica, así como título y cédula profesional debidamente registrados ante las autoridades competentes y experiencia en la Industria Farmacéutica.

En cuanto al personal de la industria farmacéutica, éste tendrá un perfil requerido según el puesto o funciones que desempeñe, en la actualidad existen lineamientos de competencia laboral al respecto, además se menciona que:

- ❖ Deberá existir un programa documentado para la capacitación y el entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a las Buenas Prácticas de Manufactura. Se dará especial atención al entrenamiento del personal que trabaje en áreas estériles o con materiales peligrosos. Este programa deberá indicar por lo menos:
 - Contenido
 - Participantes
 - Frecuencia
 - Constancia de realización

- ❖ El desarrollo, implementación y seguimiento de los programas para la capacitación y el entrenamiento del personal serán responsabilidad del Departamento en el que labore dicho personal.

- ❖ Dentro de los requerimientos se exigen actualmente que el personal tendría ropa limpia y confortable, diseñada para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de trabajo, así como riesgos de salud ocupacional de acuerdo al área o producto de que se trate. Los requerimientos de indumentaria para cada tipo de área se definirán por escrito.

- ❖ Toda persona que entre a las áreas productivas de la planta farmacéutica llevará la indumentaria reglamentaria para ingresar a ellas, incluyendo las prendas diseñadas para evitar la contaminación de los productos.

- ❖ El personal tendrá el equipo de protección necesario de acuerdo a las labores que desempeñe.

- ❖ La ropa de trabajo deberá ser usada exclusivamente en las áreas para las que fué diseñada, de acuerdo a los procedimientos escritos que la definen.
- ❖ El personal que labora en las diversas áreas productivas, no usará joyería ni cosméticos ya que pueden causar contaminación al producto, también debe tener cuidado de tener uñas recortadas y sin barniz.
- ❖ El personal nuevo pasará un examen médico antes de poder ingresar a laborar a la planta, dicho examen tendrá por objetivo el diagnóstico de la presencia o ausencia de problemas de salud, tales como infecciones o enfermedades contagiosas que pudieran afectar adversamente a los productos o al resto del personal.
- ❖ Periódicamente se hará un examen médico a todo el personal de las áreas operativas, dicho examen tendrá el mismo objetivo que el examen médico a personal de primer ingreso.
- ❖ Al personal que padezca alguna infección o enfermedad contagiosa o bien lesiones abiertas, deberá evitársele la entrada a las áreas de trabajo.

Respecto a la Documentación Legal y Técnica los establecimientos farmacéuticos deberán contar como mínimo con los siguientes:

- Licencias y permisos vigentes expedidos por las autoridades competentes.
- Planos actualizados de las instalaciones del edificio.
- Organigrama de la empresa.
- Especificaciones y descripciones de puestos para todo el personal involucrado en la operación de manufactura, se especificaran para cada uno de los puestos los conocimientos y habilidades que el personal deberá poseer para ocuparlos, así como sus obligaciones, su nivel de autoridad, responsabilidad y línea de reporte (Competencia Laboral).
- Expediente legal de cada producto.
- Expediente maestro para cada producto, el cual estará integrado por el diseño completo del producto, incluyendo todos los aspectos de su fabricación, empaque, control y almacenamiento.
- Manual de Calidad.
- Especificaciones de Materia Prima.
- Especificaciones de Materiales de Acondicionamiento.
- Especificaciones para productos en proceso de fabricación.
- Especificaciones para productos terminados.
- Procedimientos para la operación, limpieza, calibración y mantenimiento preventivo del equipo.
- Instrucciones de operación de cada equipo e instrumentos.
- Registro General de Control de Materias Primas y Materiales.

- Orden de fabricación y Documentos Complementarios de cada lote elaborado. Para cada lote existirá un registro de fabricación en el cual pueda comprobarse que el producto fue fabricado, inspeccionado y analizado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el expediente maestro.
- Orden de Acondicionamiento y Documentos Complementarios de cada lote. Para cada lote acondicionado habrá un registro de acondicionamiento en el que pueda comprobarse que el producto fue revisado, identificado y empacado de acuerdo con lo establecido en los procedimientos y las instrucciones descritas en el expediente maestro.
- Registro de las inspecciones y de los resultados analíticos obtenidos para el producto en proceso, granel y terminado.
- Bitácora de trabajo para cada área y equipo utilizado.
- Registros de Distribución.
- Registros de Quejas.
- Registros de Devoluciones.

En lo que respecta al diseño y construcción que debe tener un establecimiento de la Industria Química Farmacéutica podemos mencionar los siguientes:

1.- Dimensiones. Las dimensiones del cuarto limpio deberán ser tales que permitan, en forma desahogada, el desempeño de los trabajos que deben llevarse a cabo en ellos y al efecto, se tomarán en cuenta las dimensiones de los equipos que en él operan, los espacios necesarios para la acumulación temporal de materiales, el libre tránsito del personal que trabaje en la zona y cualquier otro factor relevante.

2.- Localización. Esta será tal, que permita en forma racional el flujo de materiales (envases primarios, materias primas, soluciones estériles y productos terminados) y el flujo de personal.

El flujo de materiales y personal será siempre en un solo sentido, evitando flujos encontrados. Debe recalarse que los Cuartos Limpios que se utilicen para el llenado de polvos estériles, sobre todo si se trata de derivados de la penicilina o bien de productos hormonales, deberán estar separados y de preferencia alejados de los que se emplean para el proceso de soluciones y suspensiones estériles.

3.- Terminados.

Piso, paredes y techos. Los pisos paredes y techos deberán contar con superficies construidas sin depresiones o huecos, con un mínimo posible de bordes salientes. Las reuniones entre pared-piso, pared-techo, y pared-pared; deberán estar terminadas en curvas sanitarias para facilitar su limpieza y las paredes y techo serán pulidas y lisas.

Para el recubrimiento de pisos, paredes y techos, se utilizarán materiales que resistan a los agentes químicos desinfectantes, de fumigación y de limpieza, a fin de que con su uso continuado no se genere eventualmente, sino un mínimo de material particulado.

Los techos falsos deberán ser adecuadamente sellados para evitar en forma total la entrada de contaminantes.

Puertas y ventanas. Las puertas y ventanas deberán estar emparejadas con las paredes, para reducir el mínimo repisiones donde se pudieran acumular contaminantes.

Las características de las instalaciones de la Industria Farmacéutica deben ser de acuerdo a la capacidad de producción que se tenga y a la diversidad de productos que se fabriquen, el establecimiento deberá contar con los espacios necesarios para:

1.- Evitar el riesgo de que las materia primas, los materiales de acondicionamiento y los materiales en proceso se confundan, se mezclen o se contaminen entre sí.

2.- Permitir la colocación del equipo y accesorios usados en la fabricación.

3.- Permitir las operaciones en general y tener un flujo eficiente de materiales, comunicación, trabajo y supervisión.

Los locales deberán estar diseñados y construidos de acuerdo al tipo de operaciones a que se destinen, de tal forma que se facilite su limpieza, mantenimiento, y se evite la entrada de roedores, basura e insectos. Estos locales deberán contar con los siguientes requisitos:

1.- Los pisos deberán ser lisos, sin grietas y estar construidos o recubiertos con material impermeable o impermeabilizado.

2.- Los muros deberán ser de superficie lisa que no desprenda polvo, sin grietas y revestidos o pintados de piso a techo con material impermeable o impermeabilizado.

3.- Los techos serán de superficie lisa y unida, sin grietas y deberán haber sido recubiertos de material que no desprenda polvo.

4.- Las uniones entre pisos, muros y techos en áreas estériles y de fabricación, deberán de ser de tipo sanitario.

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

6.- Deberá existir una separación física definida entre las áreas de almacenamiento, producción y el laboratorio de análisis. Estas áreas no deberán ser vías de paso para el personal.

7.- Las instalaciones destinadas para la residencia de animales de laboratorio, o bioterios, deberán encontrarse aisladas de las áreas de producción.

8.- El manejo, procesamiento y empaque de productos tales como: β lactámicos, hormonales, veterinarios y todos aquellos que marque la regulación sanitaria vigente deberán estar separados completamente de las áreas empleadas para otro tipo de productos.

Los locales estarán iluminados y ventilados en forma efectiva y deberán contar, en caso de que las áreas así lo requieran, con control de aire, de polvos, de humedad, de temperatura y de luz.

Los sistemas de ventilación y de extracción de aire no deberán introducir contaminación a las áreas de producción.

Es conveniente que las instalaciones de conductos, líneas de luz, ductos de ventilación y otros servicios para las áreas de producción se encuentren fuera de éstas.

Los locales de las diferentes áreas se mantendrán ordenados y limpios de acuerdo con procedimientos escritos y programas de limpieza específicos.

Las Buenas Prácticas de Fabricación indican que debe haber un Control de la Fabricación en todos los puntos del proceso del mismo.

Uno de los principios generales en los que se basa la actualidad de la industria, es que la calidad de los productos debe ser construida a lo largo de un proceso de manufactura cuyo diseño, evaluación y control permitan asegurar la reproducción fiel del producto diseñado originalmente.

Por ello, el esfuerzo productivo de la moderna empresa farmacéutica debe verse complementado tanto por los avances tecnológicos como por sus procedimientos generales de evaluación, operación, manejo y control así como de la adecuada administración de los recursos humanos.

El Departamento de producción en la industria Farmacéutica es el corazón de la planta y donde se realizan las operaciones de fabricación de los medicamentos que se comercializan, con la ayuda del resto de los departamentos de apoyo.

Es en producción donde se genera gran parte de la calidad del producto, en cada etapa de fabricación hasta que el producto este terminado, dicha calidad del producto se consigue al seguir fielmente el Protocolo de Fabricación, y siguiendo las GMP'S entre las cuales están las siguientes:

- Cada lote de producto procesado se controlará mediante una orden de producción numerada individualmente y verificada por personal autorizado, la cual se preparará a partir de la orden maestra empleando métodos de reproducción que eviten errores de copiado o de cálculo.
- Cuando se requiera efectuar ajustes de concentración en función de la potencia de los ingredientes de la fórmula maestra, éstos serán calculados, verificados y aprobados por personal autorizado. Dichos cálculos y su verificación serán registrados en la orden de producción.
- El procedimiento de fabricación asegurará la reproducibilidad de las técnicas y operaciones empleadas en la obtención de productos que cumplan las especificaciones de calidad requeridas.
- Cualquier desviación en la orden de producción requiere ser justificada, documentada, revisada y aprobada por los responsables de los Departamentos de Producción y de Garantía de Calidad, estas desviaciones serán explicadas en el momento en que ocurran.
- La persona que lleve a cabo la operación de pesado y surtido de materias primas verificará lo siguiente:
 - Identificación de cada recipiente que contenga cada uno de los ingredientes indicados en la orden de producción.
 - La integridad de los recipientes que contengan las materias primas
 - Número de lote y/o número de control interno del material
 - Fecha de caducidad del material, cuando la posea
 - Fecha de reanálisis del material

- Las materias primas se pesarán o medirán con precisión, empleando equipos o instrumentos calibrados, de capacidad y sensibilidad adecuados y serán surtidas por personal capacitado, siguiendo un procedimiento escrito que asegure que los materiales surtidos, debidamente identificados y aprobados por Control de Calidad, estén en las cantidades señaladas en la orden de producción.
- Los pesos y medidas efectuadas, así como los números de lote y/o control interno, se registrarán en la orden de producción por la persona que lleve a cabo la operación y su verificación será efectuada por una segunda persona también autorizada, quien además deberá comprobar que cada material empleado fue previamente aprobado por Control de Calidad y que los recipientes empleados estén limpios, sean adecuados y estén correctamente identificados.
- El material surtido se manejará de tal forma que se aseguren su identidad e integridad a lo largo del proceso y se eviten riesgos de confusión y contaminación.
- Antes de iniciar la fabricación, el responsable del proceso verificará que el equipo y las áreas por emplear, estén limpios y debidamente identificados.
- El área de trabajo deberá estar libre de materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.
- El responsable del proceso verificará que el personal que intervenga en la fabricación use la indumentaria y los equipos de seguridad requeridos y que estén limpios.
- Los controles en proceso que aseguren la calidad del producto final deberán precisarse claramente en el procedimiento de fabricación, con especificaciones y límites debidamente autorizados y acordes con las características de calidad establecidas para el producto final
- La adición de cada materia prima al lote respectivo será efectuada por una persona y verificada por una segunda, ambas debidamente calificadas y autorizadas.
- El rendimiento final, así como cualquier otro rendimiento intermedio de importancia, será registrado en la orden de producción y comparado con el rendimiento teórico, toda merma o exceso significativo deberá justificarse y documentarse.
- Los resultados de las pruebas analíticas efectuadas a productos a granel por el Departamento de Control de Calidad, deberán quedar registrados y anexados a la documentación de cada lote.
- Por lo que respecta al problema de la contaminación microbiana existirán procedimientos escritos para llevar a cabo los programas de control ambiental, que permitan prevenir la contaminación microbiana, en productos estériles y no estériles.
- Deberán existir procedimientos que regulen las actividades de fabricación de manera que se evite la simultaneidad de operaciones en etapas que implique posibilidad de confusión o riesgo de contaminación cruzada.

- Deberá evitarse el acceso de personal ajeno o no autorizado a áreas de fabricación restringidas.
- La aplicación de las GMP'S se traduce en un producto de calidad, un producto seguro que no afectará al consumidor cuando se toma según su prescripción, un producto eficaz, es decir, que cumplirá con su cometido de prevenir, aliviar o impedir que avance una enfermedad, pero sobre todo que fue fabricado cumpliendo con las normas de Buenas Prácticas de Fabricación.
- Como trabajadores dentro del Departamento de Producción se debe seguir y cumplir fielmente los Procedimientos Normalizados de Operación , Protocolos de Fabricación, formatos asociados, y las instrucciones directas del responsable.
- La calidad del producto debe mantenerse por todo el tiempo marcado en su periodo de caducidad, por lo que cualquier cosa que altere este periodo debe identificarse y evitarse.

VENTAJAS EN LA APLICACIÓN DE LAS GMP'S

El cumplimiento de la normatividad se basa en procesos y procedimientos optimizados, y justificados, mediante una validación que da como resultado una reducción en costos. Cuando existe un sistema de calidad en la empresa hay poca necesidad de cambio, excepto para mejorar el desempeño y la eficiencia, y por lo tanto los costos asociados con la capacitación del personal se minimizan.

Así un fabricante de medicamentos debe emplear un sistema de calidad adecuado como las GMP's, o la serie de ISO 9000. Dicho sistema de calidad tiene entre otras las siguientes ventajas:

- Consistencia
- Los procesos están bien caracterizados y comprendidos
- Las verificaciones de los procesos son confirmatorias
- Retroalimentación
- Indicadores de advertencia y alarmas de fallo
- Redundancia
- Instrucciones y procedimientos
- Verificación de operaciones críticas
- Documentación y verificación
- Personal calificado
- Corregir errores y fallas con investigación

A continuación se explicará brevemente cada una de las ventajas mencionadas.

CONSISTENCIA

Es un elemento clave de un proceso controlado. Cada acción debe producir el resultado esperado, los procesos controlados adecuadamente deben ser eficientes para obtener los resultados de calidad requeridos.

PROCESOS BIEN CARACTERIZADOS

Los procesos apropiadamente diseñados y validados de manera eficiente deben presentar pocas sorpresas.

Los procesos que producen rutinariamente el resultado esperado pueden desarrollarse a través de la transferencia y el escalamiento técnico efectivo, la validación del proceso y el monitoreo del mismo.

VERIFICACIONES CONFIRMATORIAS DEL PROCESO

Los procesos bien diseñados y caracterizados requieren pocas modificaciones o ajustes y las verificaciones del proceso son para confirmar más que para controlar o ajustar el resultado del proceso.

RETROALIMENTACIÓN

Es esencial un mecanismo para confirmar si un proceso está operando como se pretende. Deben ser diseñados para proporcionar información en tiempo real acerca de cómo operan. Las espirales de retroalimentación en la industria farmacéutica se encontrarán en todas las etapas del proceso de fabricación.

INDICADORES DE ADVERTENCIA Y ALARMAS DE FALLO

De manera ideal, el equipo y los procesos de producción deben estar completamente instrumentados para detectar cambios que tendrán un impacto adverso en el producto. El equipo de producción farmacéutica controlado por microprocesadores es muy sofisticado, las autoclaves pueden medir la temperatura hasta centésimos de grado y mandar una alarma si hay un problema en cualquier momento del ciclo de esterilización, en las áreas de proceso aséptico, las unidades manejadoras de aire tienen una alarma para advertir de problemas en diferencial de la presión o en el flujo del aire, también hay alarmas que avisan si dos esclusas se abren al mismo tiempo.

REDUNDANCIA

Los sistemas redundantes pueden evitar o minimizar las consecuencias de las fallas, dichos sistemas han sido usados históricamente siempre que están involucrados elementos de salud o seguridad críticos, en los últimos 20 años se han estado aplicando cada vez más a los sistemas de producción y control farmacéuticos, en gran medida como resultado de la disponibilidad de las computadoras.

Un ejemplo de un control farmacéutico crítico y sistema de monitoreo redundante es la instrumentación del autoclave. Además del controlador primario, el cual es usado para ajustar y monitorear la temperatura de esterilización, hay un registrador de temperatura independiente (o un dispositivo de captura de datos electrónico) y, frecuentemente se encuentran termómetros de mercurio, mostrando la temperatura de la cámara durante de la esterilización.

INSTRUCCIONES Y PROCEDIMIENTOS

Estos documentos deben estar escritos claramente y escribir en detalle quién, qué, dónde, cómo, cuándo, y especialmente por qué debe realizarse una función, proceso o etapa del proceso particular.

Los procedimientos deben representar verdaderamente la práctica real y basarse en información científicamente válida derivada del proceso en sí y de las actividades de desarrollo y escalamiento.

VERIFICACIÓN DE OPERACIONES CRÍTICAS

Las operaciones críticas y las etapas del proceso deben verificarse para asegurar que se estén realizando apropiadamente. En la industria farmacéutica esto se ilustra por las firmas de "hecho por" y "verificado por" requeridas para la adición de los ingredientes para fabricar un producto determinado.

No solo se verifican las cantidades, sino también las identidades de los materiales, etc.

DOCUMENTACIÓN Y VERIFICACIÓN

Los registros de los procesos son componentes esenciales de las GMP's, los registros se usan para mostrar cómo se comporta el proceso y pueden usarse para detectar desviaciones, mostrar cambios no anticipados y demostrar consistencia.

PERSONAL CAPACITADO

Las regulaciones detallan los perfiles requeridos y experiencia del personal necesarias para realizar los deberes asignados. También proporcionan un número adecuado de personal calificado para asegurar el apoyo adecuado para las funciones de producción y control de calidad.

CORREGIR ERRORES Y FALLAS CON INVESTIGACIÓN

Los errores y fallas tienen que ser detectadas al principio y las causas de origen determinarse y corregirse de manera que los errores no se repitan. Esto puede lograrse en los sistemas de producción y control farmacéuticos a través del uso efectivo de la información e investigando hasta la raíz que errores ocurren.

Los sistemas diseñados para detectar, avisar y corregir los errores automáticamente están cada vez más disponibles a través del uso de controles computarizados.

Los siguientes puntos considerados nos muestran las ventajas del cumplimiento de las GMP's:

- Conocimiento más control es igual a cumplimiento
- Construcción de procesos efectivos y su monitoreo
- Terminar la dependencia de la inspección para lograr la calidad, dicha inspección será verificación de la calidad
- Desarrollar e implementar sistemas de calidad efectivos
- Los sistemas y procedimientos deben ser basados en principios, no en reglas
- Contratar a la mejor gente, capacitarla y conservarla
- Tener personal suficiente

4.- CONCLUSIONES

Las Buenas Prácticas de Manufactura surgieron como una necesidad de asegurar la calidad de los productos para uso humano durante la fabricación y no solo como resultado de una inspección final del producto, con su cumplimiento se:

- Disminuyen los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden ser prevenidos a través de los análisis de producto terminado, como son la contaminación y la confusión.
- Producen productos eficaces y seguros de manera consistente.

ANEXO 1

A continuación se presenta un cuestionario en relación con las Buenas Prácticas de Manufactura y de esta manera tener un panorama amplio acerca de que tanto se siguen los lineamientos marcados por las GMP's.

Donde :

C = Crítico
M = Mayor
m = menor
Inf = Informativo

SISTEMA DE CALIDAD

- 1.-¿ Existe una persona responsable del Sistema de Calidad? **C**
- 2.-¿ Reporta directamente a la gerencia de la empresa? **C**
- 3.- ¿Están claramente definidas y escritas las funciones y responsabilidades del personal?**M**
- 4.- ¿Las conoce el personal? **C**
- 5.- ¿Existen registros? **M**
- 6.- ¿Conoce el personal el organigrama con las líneas de autoridad definidas? **M**
- 7.- ¿Cuenta con un procedimiento escrito para la preparación, revisión, actualización y divulgación de los procedimientos? **M**
- 8.- ¿Existen registros? **M**
- 9.- ¿Se retiran los procedimientos escritos no vigentes? **C**
- 10.-¿Cada procedimiento escrito se encuentra debidamente codificado y lleva la fecha de su emisión y vigencia, el nombre, firma y cargo de la persona(s) responsable(s) y autorizada? **M**
- 11.- ¿Son claros y legibles los documentos originales y las copias? **C**
- 12.- ¿Se evalúa la comprensión de los procedimientos? **M**
- 13.- ¿Se registra? **M**
- 14.- ¿Existe un programa de Autoinspección y de Auditorías de Calidad? **C**
- 16.- ¿Se documentan? **C**
- 17.- ¿Se verifican las acciones correctivas? **C**
- 18.- ¿Existen procedimientos escritos para el desarrollo? **M**
- 19.- ¿Con que frecuencias se realizan? **Inf**
- 20.- ¿ Existe un grupo encargado de las autoinspecciones? **M**
- 21.- ¿Han sido capacitados para esta actividad? **M**
- 22.- ¿Realizan auditorías a los proveedores? **m**
- 23.- ¿Existen procedimientos escritos para su desarrollo? **m**
- 24.- ¿Se documentan? **m**

PERSONAL

Capacitación

- 1.- ¿Existen programas escritos de capacitación inicial y continuada en GMP's y aseguramiento de calidad? **M**
- 2.- ¿Se evalúan? **M**
- 3.- ¿Existen registros de esta actividad? **M**
- 4.- ¿Se capacita y entrena al personal en las labores específicas? **M**
- 5.- ¿Existen programas especiales de capacitación y entrenamiento para aquellas áreas que exigen precauciones especiales? (Evalúe según el área) **M**
- 6.- ¿Se evalúan? **M**
- 7.- ¿Existen registros? **M**

8.- ¿Existen normas escritas en relación con la prohibición de comer, beber y fumar dentro de la planta? **C**

9.- ¿Tienen personal temporal o por contrato? **Inf**

10.- ¿En que áreas? **Inf**

11.- ¿Tienen los mismos programas de capacitación que para el personal de planta? **C**

Higiene del Personal

12.- ¿Existen normas escritas de higiene? (Evalúe según el área) **C**

13.- ¿El personal ha recibido adiestramiento en las prácticas de higiene? **C**

14.- ¿Existen registros? **M**

15.- ¿Se suministran los implementos de aseo y limpieza necesarios? (Evalúe según el área) **C**

Salud

16.- ¿La admisión o contrato del personal es precedido de un examen médico y/o de laboratorio? **M**

17.- ¿El personal es sometido a control médico periódico? **M**

18.- ¿Cuentan con normas para manejar el personal que manifiesta lesiones o enfermedades y que esta en contacto con materias primas, materiales primarios o el producto? **C**

19.- ¿Son realizados controles médicos específicos donde las condiciones lo requieren? (Evalúe según el área) **C**

20.- ¿Cuáles? **Inf**

Dotación

21.- ¿Se provee al personal (temporal y fijo) de la vestimenta de trabajo, de acuerdo al proceso? **C**

22.- ¿Dispone de los elementos de protección? (Evalúe según el área) **C**

23.- ¿Existen procedimientos escritos sobre la utilización y el cambio de la dotación de trabajo en cada una de las áreas? **M**

24.- ¿Existen procedimientos escritos y registros sobre el lavado de los uniformes. (Evalúe según el área) **M**

25.- ¿Cuenta con los contratos respectivos (si es el caso)? **m**

Salud Ocupacional

26.- ¿Existe un programa de salud ocupacional? **M**

27.- ¿Existe una persona encargada de dirigir y coordinar su ejecución? **M**

INSTALACIONES

Condiciones externas

1.- ¿El edificio presenta buen estado de conservación (ausencia de grietas, aberturas, etc.)? **m**

2.- ¿Las áreas adyacentes a las instalaciones están limpias? **m**

3.- ¿Existen industrias cercanas que sean fuente de contaminación? **Inf**

4.- ¿Existen fuentes de polución o contaminación ambiental cercanas a las instalaciones?

Inf

5.- ¿Existe protección contra la entrada de roedores, insectos, aves y otros animales? **M**

6.- ¿Se tienen procedimientos escritos y registros de saneamiento y control de plagas? **m**

7.- ¿Los materiales empleados son aprobados por el Ministerio de Salud? **M**

8.- ¿Se ha verificado que su empleo y forma de aplicación no significan riesgo de contaminación de equipos y productos? **M**

Áreas accesorias

Servicios sanitarios

9.- ¿Existen servicios sanitarios en cantidad suficiente (uno por cada 15 trabajadores) **M**

10.- ¿Están separados de las áreas de producción o almacenamiento? **M**

11.- ¿Se encuentran limpios y provistos de agua, jabón y toallas individuales o secadores?
(Evalúe según modalidad de registro) **C**

12.- ¿Están suficientemente ventilados e iluminados? **M**

Área cambio de ropa

13.- ¿Existen vestuarios en cantidad suficiente? **M**

14.- ¿Existen sitios individuales para guardar los objetos personales? **m**

15.- ¿Están limpios, ordenados y suficientemente ventilados e iluminados? **M**

16.- ¿Existen procedimientos escritos para el ingreso y egreso del personal y visitantes? **M**

17.- ¿Se siguen los procedimientos? **C**

Áreas sociales

18.- ¿Existen en forma separada? **M**

19.- ¿Si no existe, donde come el personal? **Inf**

20.- ¿Está limpio y ordenado? **m**

21.- ¿Se ingresa a dichas áreas sin uniforme de trabajo? **C**

22.- ¿Existe un procedimiento escrito para el ingreso y egreso del personal de producción a estas áreas? **C**

Área de mantenimiento

23.- ¿Existe un programa de mantenimiento y reparación de las instalaciones? **M**

24.- ¿El taller de mantenimiento es independiente de las áreas de producción? **M**

25.- ¿Está limpio y ordenado? **M**

26.- ¿Se almacenan las herramientas y repuestos adecuadamente? **M**

SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

AIRE (Evalúe según área)

1.- ¿Posee sistema de suministro en las áreas de:

Pesadas o dispensación y muestreo de materias primas? **C**

Empaque **m**

Almacenamiento **Inf**

Corredores de circulación **m**

Cambio de ropa **m**

2.- ¿ Posee sistema de extracción en las áreas de:

¿Pesada o dispensación y muestreo de materias primas? **C**

Empaque **m**

Almacenamiento **m**

Corredores de circulación **m**

Servicios Sanitarios **m**

Cambio de ropa **m**

3.- ¿ Existe un sistema central? **Inf**

4.- ¿ Existe un sistema individual? **Inf**

5.- ¿ Existe un programa de mantenimiento preventivo de los sistemas de aire? **M**

6.- ¿Hay procedimientos escritos para el manejo de posibles condiciones de riesgo en los sistemas de aire? **Inf**

7.- ¿ La eficiencia de los filtros es la adecuada para cada área? **C**

8.- ¿ Existe un sistema de medición de diferenciales de presión? **M**

9.- ¿Se registran? **M**

10.- ¿Se realiza recirculación de aire? **Inf**

11.- ¿De cuáles áreas? **Inf**

AGUA

12.- ¿Cuál es la procedencia del agua utilizada?

¿Acueducto? **Inf**

¿De pozo? **Inf**

¿Otros? **Inf**

- 13.- ¿Qué clase de agua utiliza en producción: (Según modalidad de registro)
 ¿Potable? **Inf**
 ¿Purificada? **Inf**
- 14.- Posee tanques de almacenamiento de agua:
 Potable **Inf**
 Purificada **Inf**
- 15.- ¿De qué materiales? **Inf**
- 16.- ¿Existen procedimientos escritos para la limpieza y sanitización de los tanques de almacenamiento de agua:
 Potable **M**
 Purificada **C**
- ¿Existen registros? **C**
- 17.- ¿Existe algún procedimiento para evitar la contaminación? **M**
 ¿Cuál? **Inf**
- 18.- ¿El agua producida es utilizada inmediatamente? **Inf**
- 19.- Si no, ¿por cuánto tiempo permanece almacenada? **Inf**
- 20.- ¿A qué temperatura? **Inf**
- 21.- ¿Qué sistema de purificación de agua utiliza:
 ¿Desionización? **Inf**
 ¿Osmosis inversa? **Inf**
 ¿Destilación? **Inf**
 ¿Otros? **Inf**
- 22.- ¿Existen procedimientos de operación para los sistemas ? **C**
- 23.- ¿Existen personal capacitado para operar los sistemas? **M**
- 24.- ¿ Son adecuados el diseño y el material de las tuberías de conducción? **C**
- 25.- ¿Hay procedimientos escritos para la limpieza y desinfección de los sistemas de purificación de agua y de las tuberías de conducción? **C**
- 26.- ¿Con qué frecuencia se realizan? **Inf**
- 27.- ¿Existen registros? **M**
- 28.- ¿Se realiza y existen registros del mantenimiento del:
 Sistema de agua purificada? **M**
- 29.- Se realizan controles al agua:
 Físicoquímicos **C**
 Microbiológicos **C**
- 30.- ¿Con qué frecuencia? **Inf**
- 31.- ¿Existen registros? **C**
- 32.- ¿ Es liberada por control de calidad antes de ser utilizada? **C**
- 33.- ¿ Existe un plan de muestreo escrito que especifique qué, cuándo, dónde y como tomar las muestras? **C**
- 34.- ¿Están identificados y son adecuados los puntos de muestreo? **M**
- 35.- ¿Existen las especificaciones de calidad para cada tipo de agua y los parámetros de aceptación y rechazo? **C**
- 36.- ¿ Existen instrucciones escritas sobre las medidas correctivas? **M**
- AIRE COMPRIMIDO (Según modalidad del registro)**
- 37.- ¿Tienen sistema de aire comprimido. **Inf**
- 38.- ¿Cumple el aire comprimido con las especificaciones de acuerdo con su utilización? **C**
- MANEJO Y TRATAMIENTO DE RESIDUOS**
- 39.- ¿ Existen procedimientos escritos para manejo de residuos dentro y fuera de la planta? **M**
- 40.- ¿Existen procedimientos escritos para la eliminación de forma inocua y sanitaria de las sustancias químicas y del material biológico? (Evalúe según modalidad de registro) **M**
- 41.- ¿La eliminación de los desechos es interna o por contrato? **Inf**

- 42.- ¿Se registra? **M**
 43.- ¿Se cuenta con los sitios y las medidas necesarias para el almacenamiento de los materiales de desecho? **M**
 44.- ¿Dispone de un sistema de vertimiento de aguas residuales? **M**

AREAS DE ALMACENAMIENTO

Condiciones Generales

- 1.- ¿Cuenta con espacios suficientes y debidamente separados e identificados para:
 Recepción de materiales? **M**
 Cuarentena **M**
 Almacenamiento **M**
 Muestreo **C**
 Productos rechazados, devueltos o retirados del mercado **C**
 Si no, ¿qué sistemas utiliza? **Inf**
- 2.- ¿De no existir área de muestreo, se toman las medidas adecuadas para evitar la contaminación cruzada? **C**
- 3.- ¿Existe un sistema adecuado para el control de inventarios? **m**
 ¿Cuál? **Inf**
- 4.- ¿Las estanterías están separadas de las paredes con espacios suficientes para el aseo?
M
- 5.- ¿Son adecuadas, se encuentran limpias y en buen estado:
 Estanterías **M**
 Paredes **M**
 Pisos **M**
 Estibas **M**
 Techos **M**
 Ventanas **M**
 Puertas **M**
- 6.- ¿La ventilación y la intensidad de la iluminación es adecuada? **M**
- 7.- ¿ Las instalaciones eléctricas se encuentran en buen estado de conservación, seguridad y uso? **m**
- 8.- ¿Está restringida la entrada a las áreas de almacenamiento? **M**
- 9.- ¿Existe la necesidad de controlar la humedad y temperatura en los depósitos? **Inf**
- 10.- ¿Existe especificaciones de humedad y temperatura? **M**
- 11.- ¿Hay instrumentos indicadores? **M**
- 12.- ¿Existen registros? **M**
- 13.- ¿Existe un procedimiento que indique las medidas correctivas a tomar cuando no se cumplen las condiciones especificadas? **M**
- 14.- ¿Existen recipientes para recolectar la basura? **m**
- 15.- ¿Están bien tapados e identificados? **m**
- 16.- ¿Son vaciados frecuentemente? **M**
- Recepción y Almacenamiento de materias primas, de material de envase, empaque, productos intermedios y al granel**
- 17.- ¿Los materiales activos, narcóticos u otros fármacos de control especial, se almacenan en un lugar seguro y bien protegido? **C**
- 18.- ¿Los materiales sensibles a temperatura y humedad se almacenan correctamente? (verificar registros) **C**
- 19.- ¿Existe un sistema de protección adecuado para manejar materiales inflamables? **C**
- 20.- ¿Se cuenta con un procedimiento de evaluación y aprobación de proveedores? **M**
- 21.- ¿Existe un listado de proveedores clasificado y calificado? **M**
- 22.- ¿Existe procedimiento escritos para adquisición de materias primas? **M**

23.- Existen procedimientos escritos para la recepción de:

Materia prima **M**

Materiales de envase y empaque **M**

Productos intermedios y al granel **M**

¿Existen registros? **M**

24.- ¿Existen procedimientos para el manejo de materiales rechazados? **M**

25.- ¿Se registran estos procedimientos? **M**

26.- ¿Se revisa la recepción de la materias primas, materiales de envase, empaque, productos intermedios y al granel para comprobar que no hayan sido alterados ni sufrieron daño durante el transporte y que corresponde al pedido? **M**

27.- ¿Existen procedimientos escritos para el etiquetado interno? **M**

28.- Se encuentran las materias primas identificadas con:

Nombre **C**

Código de referencia (si es aplicable) **M**

Número de entrada al almacén **M**

Número de análisis **M**

Fecha de análisis (si es aplicable) **M**

Número de lote **M**

Proveedor **M**

Fecha de reanálisis **M**

Cantidad aprobada **M**

Fecha de vencimiento **M**

Número de recipientes **M**

29.- ¿Los materiales de envasado impresos y las etiquetas se almacenan en condiciones seguras y con acceso restringido? **M**

30.- ¿Existe una persona responsable? **M**

31.- Están las materias primas, materiales de envase, empaque, productos intermedios y al granel, debidamente identificados, cerrados y localizados de acuerdo al estado en que se encuentran de:

Aprobado **C**

Cuarentena **C**

Rechazo **C**

32.- ¿Se tiene establecido un sistema adecuado de rotación de inventarios? **M**

33.- ¿Existen procedimientos escritos para el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, productos intermedios o al granel, incluidos en una orden de producción y que se han devuelto? **C**

34.- ¿Existen procedimientos escritos para el envío al productor de materias primas, material de acondicionamiento, productos intermedio o al granel? **M**

Recepción y almacenamiento de producto terminado

35.- ¿Las áreas de almacenamiento están debidamente identificadas? **M**

36.- ¿ Existe un área de cuarentena para producto terminado? **M**

37.- ¿ Existen procedimientos escritos que aseguren que los lotes han sido aprobados por control de calidad? **C**

38.- ¿Existen procedimientos escritos para recepción de producto terminado enviado por el productor? **M**

39.- ¿Los productos terminados se encuentran debidamente ordenados e identificados? **m**

40.- ¿ Existen procedimientos para el manejo de materiales rechazados? **M**

41.- ¿Se registran estos procedimientos? **M**

42.- ¿ Se mantiene un registro de ingreso de control de existencias de producto terminado?

m

- 43.- ¿El sistema de registro y control de los despachos de producto terminado contempla la correspondiente correlación secuencial de lotes, fecha de ingreso / egreso y la observación de la fecha de vencimiento? **m**
- 44.- ¿Existen dentro del almacén sectores cerrados con llave y con acceso restringido para productos de control especial? **C**
- 45.- ¿Existen registros? **M**
- 46.- ¿Existen procedimientos escritos para el retiro y destrucción de productos vencidos? **M**
- 47.- ¿Existen fichas de almacenamiento y transporte de cada uno de los productos terminados? **M**
- Área de dispensación o pesaje**
- 48.- ¿Está el área físicamente separada de las demás dependencias? **M**
- 49.- ¿Esta limpia y ordenada? **M**
- 50.- ¿Las condiciones de iluminación, suministro y extracción de aire del área de dispensación permiten garantizar un control sobre los riesgos de contaminación cruzada y confusión de las materias primas durante la dispensación? **C**
- 51.- ¿Se pesan y disponen separadamente cada una de las ordenes de producción? **C**
- 52.- ¿Cuenta con un sitio para su almacenamiento en forma segura? **M**
- 53.- Existen procedimientos escritos para:
- Manejo de materias primas y materiales **M**
- Manejo y almacenamiento de utensilio **M**
- Limpieza después de cada operación **C**
- ¿Se registra? **M**
- 54.- ¿Utiliza el personal uniformes y elementos de protección? **M**
- 55.- ¿Se transportan y entregan en recipientes adecuados, limpios, cerrados e identificados las materias primas, productos intermedios y al granel, dispensadas al productor? **C**
- 56.- ¿Las materias primas y productos intermedios dispensados para un lote se transportan y entregan juntas al productor, visiblemente identificadas como unidad? **M**
- 57.- ¿Los productos intermedios dispensados para un lote se transportan y entregan juntos al productor, visiblemente identificados como unidad? **M**

ORGANIZACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE PRODUCCION

- 1.- ¿Existe un responsable de supervisar la producción? **Inf**
- 2.- ¿Existe una fórmula maestra para cada producto y tamaño de lote fabricado? **C**
- 3.- ¿Están preparadas, revisadas y aprobadas por personas autorizadas? **C**
- 4.- ¿Existen procedimientos escritos sobre la forma de proceder en casos donde es necesario actualizar o modificar la fórmula maestra? **C**
- 5.- La fórmula maestra contiene:
- Nombre y código del producto **C**
- Forma farmacéutica, presentación, contenido de principio activo y tamaño del lote **C**
- Fórmula cualicuantitativa y la lista de los materiales a ser utilizados y la cantidad de cada uno **C**
- Especificaciones de todas las materias primas y materiales de partida y las esperadas para el producto en proceso y terminado, con los límites de aceptación. **C**
- Instrucciones detalladas de todas y cada una de las etapas de fabricación y equipos a ser utilizados **C**
- Instrucciones para los controles en proceso **C**
- Instrucciones para envasar, rotular y empacar cada producto y tamaño de envase **C**
- 6.- ¿Se tienen las licencias de venta o registros de los productos y los rotulados aprobados por la autoridad competente? **C**
- 7.- ¿Existe un archivo de comunicaciones con la autoridad competente? **M**
- 8.- ¿Se tienen ordenes de producción por cada lote de producto procesado? **C**

9.- ¿Existe un proceso de copia fiel de la formula maestra que evite errores de transcripción?
C

10.- La orden de producción contiene:

Nombre y código del producto. **C**

Número y tamaño del lote. **C**

Fecha de emisión, iniciación y terminación. **C**

Número de la orden de producción y de la formula maestra a la cual corresponde. **C**

Cantidades entregadas de materia prima con el número de lote. **C**

Firma de la persona que entrega y recibe las materias primas. **C**

Fecha y firma del responsable de la producción. **C**

11.- ¿La documentación sobre el lote producido se archiva? **C**

12.- La documentación sobre el lote producido esta compuesta por:

Orden de producción. **C**

Instrucciones de elaboración. **C**

Registros de elaboración, envase y empaque del lote. **C**

Registros de control de calidad de materias primas, materiales de partida, producto en proceso y terminado. **C**

El rotulo de identificación de las materias primas y materiales empleados. **C**

Rotulo del producto final, con el número de lote y la fecha de vencimiento. **C**

Registros de temperatura, presión y humedad cuando el procedimiento los requiere. **C**

Etiquetas de limpieza de equipos y materiales. **C**

Registros de conciliación. **C**

13.- ¿Existe un responsable de ese archivo? **M**

14.- ¿Por cuanto tiempo se archiva? **Inf**

EQUIPOS (Evaluar según modalidad de registro)

1.- ¿Las superficies que entran en contacto con el producto son lisas y de materiales resistentes a la corrosión y no reactivos con el producto? **C**

2.- ¿Las partes que están en contacto con el producto son accesibles a la limpieza o pueden desarmarse para realizarla? **C**

3.- ¿Están localizados de manera que faciliten la limpieza del equipo y de las áreas adyacentes? **m**

4.- ¿Tienen procedimientos escritos para la limpieza? **M**

5.- ¿Se siguen estos procedimientos? **M**

6.- ¿Existen registros? **M**

7.- ¿ Están debidamente identificados según el estado de limpieza o contenido? **M**

8.- ¿Los defectuosos o no utilizados son retirados o claramente identificados? **m**

9.- ¿Los lubricantes y otros materiales de mantenimiento no presentan riesgo de contaminación de los productos? **C**

10.- ¿Existen procedimientos escritos de operación de los equipos? **M**

11.- ¿Se siguen estos procedimientos? **M**

12.- Existe un programa escrito de:

Calibración. **C**

Mantenimiento. **C**

13.- ¿Existen registros? **M**

14.- ¿ Los equipos electrónicos y automáticos, incluyendo sistemas computarizados son rutinariamente calibrados e inspeccionados de acuerdo con procedimientos escritos? **M**

PRODUCTOS ESPECIALES

1.- ¿Los principios activos disponen de sitios especialmente destinados para su almacenamiento? **M**

- 2.- ¿Existen procedimientos para el muestreo y pesada de los principios activos? **C**
- 3.- ¿Existen procedimientos escritos para determinar trazas? **M**
- 4.- ¿Están validados? **M**
- 5.- Se verifica la presencia de trazas en:
 - Superficies. **M**
 - Equipos y utensilios. **M**
 - Sistemas de ventilación. **M**
- 6.- ¿Se registran los resultados? **M**
- 7.- ¿Existen procedimientos escritos de las actividades de limpieza y preparación de las áreas antes y después de ser usadas en la fabricación? **C**
- 8.- ¿Están validados estos procesos de limpieza? **M**
- 9.- ¿Se registran? **M**
- 10.- ¿Existe un sistema colector de partículas e inactivación de sustancias activas para tratamiento del aire que sale de esta área? **C**
- 11.- Existen instrucciones escritas para la inactivación y limpieza de los materiales que salen de esta área como:
 - Uniformes. **C**
 - Filtros. **C**
 - Otros. **C**
- 12.- ¿Se registran? **M**
- 13.- ¿Se requieren controles médicos específicos para el personal de acuerdo con la clase de principios activos? **Inf**
- 14.- ¿Se realizan y registran? **C**
- 15.- ¿Los materiales y desechos provenientes de producción son retirados en recipientes cerrados? **M**
- 16.- ¿Existen procedimientos escritos para el manejo y destrucción de los desechos? **C**
- 17.- ¿Existen procedimientos para tratar las aguas residuales antes de ser evacuadas? **M**
- 18.- ¿Se registran? **M**

DEVOLUCIONES

- 1.- ¿Cuenta con políticas y procedimientos escritos para el manejo de las devoluciones? **M**
- 2.- ¿Son registradas las devoluciones y sus causas? **M**
- 3.- ¿Cuenta con personal responsable para el manejo de las devoluciones y las medidas a tomar? **M**
- 4.- ¿Se informa al departamento de control de calidad o garantía de calidad de la recepción de estas devoluciones? **M**
- 5.- ¿Existe un proceso o sistema adecuado de identificación de estos productos? **M**
- 6.- ¿Son registrados los resultados y las decisiones adoptadas? **M**

RETIRO DE PRODUCTOS DEL MERCADO

- 1.- ¿Existe un procedimiento escrito que plasme la política de la empresa para el retiro de productos del mercado? **M**
- 2.- ¿Se evalúa y revisa la eficiencia del sistema de retiro? **m**
- 3.- ¿Se registra el desarrollo del proceso del retiro y se redacta un informe sobre el mismo, así como de sus causas? **M**
- 4.- ¿Se informa a la autoridad competente cuando esta lo requiere del retiro de los productos del mercado, así como de sus causas? **M**
- 5.- ¿Se informa del retiro, así como de sus causas? **M**
- 6.- ¿Existe un registro que incluya la conciliación entre las cantidades producidas, distribuidas y retiradas del mercado? **M**

- 7.- ¿Los registros de distribución de los productos quedan disponibles para una pronta acción de retiro del mercado? **M**
- 8.- ¿Los registros contienen información, que permitan el rastreo y determinación de cuales son los destinatarios? **M**
- 9.- ¿Existe un proceso o sistema adecuado de identificación de estos productos? **M**
- 10.- ¿Existen informes sobre el destino de los productos retirados del mercado? **M**
- 11.- ¿Se procede a su destrucción o reprocesado, según lo que corresponda? **M**
- 12.- ¿Existe un procedimiento escrito para la destrucción de estos productos? **M**
- 13.- ¿Se lleva registro de estos procesos? **M**

QUEJAS Y RECLAMOS

- 1.- ¿Existe un procedimiento escrito que plasme la política de la empresa para el manejo de quejas y reclamos? **M**
- 2.- ¿Se cuenta con una persona que se responsabilice de atender todas las quejas? **M**
- 3.- ¿Se registran detallada y totalmente todas las decisiones y medidas tomadas como resultado de una queja? **M**
- 4.- ¿Los registros de quejas son anexados o se hace alguna referencia de ellos, en la documentación de cada lote? **M**

CONTROL DE CALIDAD

- 1.- ¿Existen contratos con laboratorios de control de calidad? **Inf**
- 2.- Existen las especificaciones y las tolerancias escritas para aceptación y rechazo de:
 - Materia prima. **C**
 - Material de envase y empaque. **C**
 - Productos a granel. **C**
 - Productos terminados. **C**
 - Otros. **Inf**
- 3.- Existen los procedimientos escritos para el muestreo de:
 - Materias primas. **M**
 - Materiales de envase y empaque. **M**
 - Productos a granel. **M**
 - Productos terminados. **M**
 - ¿Otros? **Inf**
 - ¿Se registran? **M**
- 4.- Existen los procedimientos escritos para el análisis de:
 - Materias primas. **C**
 - Materiales de envase y empaque. **C**
 - Productos a granel. **C**
 - Productos terminados. **C**
 - Otros. **Inf**
 - ¿Se registran?
- 5.- ¿Se cuenta con los certificados de análisis de materias primas? **m**
- 6.- ¿Están disponibles? **M**

MUESTRAS DE RETENCIÓN

- 1.- ¿Se cuenta con un sitio identificado y con acceso restringido destinado para almacenamiento de muestras de retención de materia prima y producto terminado? **M**
- 2.- ¿Están claramente identificadas y clasificadas? **M**
- 3.- ¿Esta limpio y ordenado el lugar? **m**
- 4.- ¿Existen condiciones especiales de almacenamiento? **Inf**
- 5.- ¿Cuales? **Inf**
- 6.- ¿Se controlan las condiciones de temperatura y humedad relativa? **M**

- 7.- ¿Se registran? **M**
- 8.- ¿Existe un procedimiento escrito para el manejo, retiro y destrucción? **M**
- 9.- ¿Se registran? **M**
- 10.- ¿Esta definido el tiempo de conservación? **M**
- 11.- ¿Existe un procedimiento de reempaque para muestras muy voluminosas? **M**

ESTABILIDAD

- 1.- ¿Existe un procedimiento escrito para realizar los estudios de estabilidad? **C**
- 2.- ¿Existe un programa escrito para estudios de estabilidad por envejecimiento natural? **M**
- 3.- ¿Se cumple y registra para cada producto? **M**
- 4.- ¿En caso de presentarse cambios significativos del proceso, equipos, materiales y reprocesamiento, etc. se realizan nuevos estudios de estabilidad? **M**
- 5.- ¿Se realizan evaluaciones y conclusiones de cada uno de los estudios de estabilidad? **M**

VALIDACIÓN

- 1.- ¿Existe plan maestro de validaciones? **M a C**
- 2.- ¿Se tienen protocolos o procedimientos escritos para las validaciones? **M a C**
- 3.- Los procesos de importancia crítica se validan:
Retrospectivamente. **Inf**
Prospectivamente. **Inf**
- 4.- ¿Se realizan revalidaciones cuando se hacen modificaciones importantes de la formulación, del proceso de fabricación o de los equipos? **M**
- 5.- ¿Se registran? **C**
- 6.- ¿Se archivan los resultados y conclusiones de las validaciones realizadas? **C**

INFORMÁTICA U OTROS SISTEMAS DE PROCESAMIENTO DE DATOS

- 1.- ¿Existe un sistema de procesamiento y registro electrónico de datos? **Inf**
- 2.- ¿Los responsables y operadores de este sistema, han sido capacitados apropiadamente? **C**
- 3.- ¿El acceso al sistema está limitado a personas autorizadas? **C**
- 4.- ¿Existe un procedimiento donde se indique las operaciones de validación del sistema, que asegure la confiabilidad de los resultados obtenidos? **M**
- 5.- ¿Existe un procedimiento escrito para verificar la efectividad de toda modificación realizada al sistema? **M**
- 6.- ¿Se registran? **M**
- 7.- ¿Existe un procedimiento validado que indique las medidas a tomar en caso de una falla del sistema? **M**
- 8.- ¿Es verificada y aprobada la entrada de los datos, referentes al lote por las personas responsables? **M**
- 9.- ¿Son editados, aprobados y anexados estos datos al expediente del lote? **C**
- 10.- ¿Es conservada en condiciones de seguridad apropiada esta información? **C**

CALIFICACION DE LA GUIA DE INSPECCIONES

CALIFICACIÓN Y EVALUACIÓN

El criterio para la calificación, se basa en el riesgo potencial inherente a cada punto de las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura, en relación a la calidad y seguridad del producto, y a la seguridad del personal en su interacción con los procesos y productos durante la fabricación.

CRÍTICO (C)

Se considera punto crítico, aquel que atiende y cumple las recomendaciones de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), que pueden influir en grado crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad del personal en su interacción con los procesos y productos durante la fabricación. Se define por SI o NO.

MAYOR (M)

Se considera punto mayor, aquel que atiende las recomendaciones de las BPM, que pueden influir en grado menos crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad del personal en su interacción con los procesos y productos durante la fabricación. El punto mayor, no cumplido en la primera inspección será automáticamente tratado como crítico en la inspección siguiente. Se define por SI o NO.

MENOR (m)

Se considera punto menor, aquel que atiende las recomendaciones de las BPM, que pueden influir en grado no crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad del personal en su interacción con los procesos y productos durante la fabricación. El punto menor no cumplido en la primera inspección será automáticamente tratado como mayor en la inspección siguiente. No obstante nunca será tratado como crítico. Se define por SI o NO.

INFORMATIVO (Inf)

Corresponde al numeral que suministra información general de la empresa, procesos y actividades.

5.- BIBLIOGRAFÍA

1.- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

2.- Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica, Guías CIPAM (Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura).

3.- Informacéutico Volumen 8, No 3, Julio 2001

4.- http://www.genomaf.com/normatividad_ssa_normas.html

5.- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-199313.

6.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición.

7.- Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals, Sydney H. Willig, Fifth Edition.