



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

El manejo de materias primas en un programa de  
aseguramiento de la calidad para la industria  
farmacéutica

---

Trabajo escrito vía Cursos de Educación Continua  
que para obtener el título de

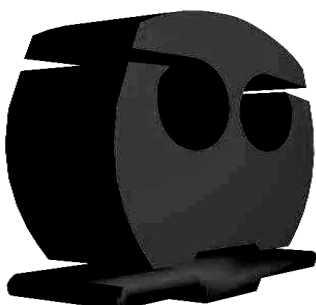
Química Farmacéutica Bióloga

presenta

**ROCÍO BAUTISTA BENÍTEZ**

MÉXICO, D.F.

2008





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:** PROFESOR: **OLGA DEL CARMEN VELÁZQUEZ MADRAZO**

**VOCAL:** PROFESOR: **FEDERICO GALDEANO BIENZOBAS**

**SECERTARIO:** PROFESOR: **MARIA DEL LOURDES GÓMEZ RÍOS**

**1er. SUPLENTE:** PROFESOR: **KARLA MERCEDES DÍAZ GUTIERREZ**

**2° SUPLENTE** PROFESOR: **JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**EDIFICIO A, CUARTO PISO LABORATORIO 4B “DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS Y BITECNOLOGÍA”.**

**ASESOR DEL TEMA: OLGA DEL CARMEN VELÁZQUEZ MADRAZO**

**SUSTENTANTE: ROCIO BAUTISTA BENITEZ**

## **DEDICATORIAS**

### **Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño.**

A ti **DIOS** que me diste la oportunidad de vivir, de darme la fuerza en los momentos más difíciles de mi vida y sobre todo regalarme una familia maravillosa.

### **A mis padres Sr. Hilario Bautista y Sra. Margarita D. Benítez**

Con mucho cariño principalmente a mis padres que me dieron la vida y han estado conmigo en todo momento. Gracias por todo papá y mamá por darme una carrera y creer en mí, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre ha estado apoyándome y brindándome todo su amor, por todo esto les agradezco de todo corazón que estén conmigo a mi lado.

### **A mis dos grandes amores Israel Flores Tomas e Israel Flores Bautista**

A mi esposo que siempre me ha apoyado en los momentos difíciles de mi vida y sobre todo por su incondicional amor y paciencia. A mi hijo Israel y a mi esposo es lo mejor que tengo en la vida y son lo más importante para mí los AMO.

### **A mis hermanas Adriana y Araceli Bautista Benítez.**

A mi hermana Adriana que fue un ejemplo en el inicio de mi vida y a mi hermana Araceli por estar conmigo y apoyarme en los momentos difíciles, a las dos por apoyarme siempre, las quiero mucho.

### **A mis Suegros y cuñados (as) Sr. Rafael Flores y Sra. Margarita Tomas**

A mis suegros por haberme apoyado en todo momento y a mis cuñados (as) Isabel, Juan, Laura, Rafael.

### **A mis amigos (as)**

A todos mis amigos y amigas de la facultad de química: Lidilla, Auros, Gerardo, Sandra, Myriam, Mony, Juanita, Bere, Ana, Dagny, Edith, Tania, Clau, Etc. A mi gran equipo de fútbol las fallas de DIU Auros, Rosalia, Vane, Chio, Ale, Paty, Etc.

A mi querida **Universidad Nacional Autónoma de México** en especial a mi querida **Facultad de Química** que me dieron la oportunidad de ser parte de ellas.

Gracias

**Roció Bautista Benítez**

## **INTRODUCCIÓN**

Actualmente en la industria farmacéutica, la exigencia mínima para que los medicamentos sean considerados aptos para el consumo humano es que sean seguros y eficaces. Para lograrlo existen normas que deben seguir las industrias farmacéuticas.

Cualquier empresa que pretenda ser competitiva en los mercados globalizados de la actualidad deberá tener una Política de Calidad, estructurada a partir de la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) como punto de partida para la aplicación de sistemas más complejos y exhaustivos de Aseguramiento de la Calidad, que incluyen el Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP), la implementación de normas ISO 9000, para llegar finalmente a la Gestión Total de la Calidad (*TQM* por sus siglas en inglés).

El personal debe de contar con BPM como el eslabón inicial en la cadena de la calidad de una empresa que aspire a competir en los mercados de hoy; la empresa deberá tener como objetivo la 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 forma parte de una filosofía de trabajo que aspira 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 (Escalante, 2006).

El éxito de una industria esta fuertemente vinculado a la calidad de sus productos, de ahí la importancia del Aseguramiento de la Calidad, que significa tener bajo control el proceso productivo y, desde luego, el control del proceso empieza por el control de las materias primas, tomando en cuenta que los insumos son el punto de partida en los procesos de manufactura y que la calidad de sus materiales y componentes suministrados por los proveedores, son determinantes para la calidad del producto final.

El aseguramiento de la calidad ayudará a producir medicamentos con calidad, seguros y eficaces para el ser humano (Sosa, 2006).

## INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

### 1. PROVEEDORES

Es bien sabido que el éxito de una industria depende de la calidad de sus productos. Y la calidad de un producto procesado, cualquiera que sea, empieza por la calidad de las materias primas, tomando en cuenta que los insumos son el punto de partida en los procesos de manufactura, y que la calidad de los materiales y componentes suministrados por los proveedores, es determinante para la calidad del producto final.

En una empresa que trabaja con un sistema de calidad, se debe de contar con proveedores autorizados, para surtir las materias primas necesarias y asegurar que éstas cumplan con las especificaciones, especialmente para la elaboración de medicamentos seguros y eficaces (Summers, 2006).

Es tal la importancia que tiene la calidad de las materias primas y la confiabilidad de los proveedores, que en varias de las Normas Oficiales Mexicanas, de carácter obligatorio, se consideran estos aspectos. Por ejemplo, la Norma Oficial Mexicana, NOM-059-SSA-1993 “Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Elaboración de Medicamentos para Uso Humano”, establece en el punto 5.7.8 que el encargado del área de calidad se ocupará de realizar la evaluación de proveedores, entre otras funciones. Esta norma define también en el punto 9.2.1.1 que *“las materias primas, deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el sistema de control de calidad interno”* (NOM-059-SSA1-1993).

La Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, “Buenas Prácticas de fabricación para fármacos”, establece los requisitos mínimos necesarios para las Buenas prácticas de Fabricación de fármacos o principios activos.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, “Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano”, los fabricantes de fármacos deben:

- Emitir el certificado de análisis para comprobar que la calidad de los fármacos que elaboran cumple con las especificaciones establecidas en la edición vigente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM ) y sus suplementos (Si no existe información en la FEUM, pueden consultarse otras farmacopeas o bibliografía científica aceptada internacionalmente).

- Cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos, en los términos de lo establecido en la NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación de fármacos.
- Contar con la evidencia documental de los análisis, pruebas y evaluaciones que se hayan realizado para cada lote en las diferentes etapas del proceso y conservar la documentación de identificación de todas sus operaciones.

Todas las disposiciones deben cumplirse también, en la forma aplicable, por distribuidores, importadores y fabricantes de medicamentos (NOM-176-SSA1-1998).

Puede resumirse, indicando que para asegurar la calidad de los productos terminados, se debe revisar la calidad de cada una de las materias primas, solamente se utilizan proveedores aprobados, según las normas oficiales y las normas internas de la empresa. Se consideran proveedores aprobados aquellos que han demostrado su disposición y confiabilidad para suministrar un producto que está dentro de las especificaciones aprobadas. Se utilizan procedimientos establecidos en cada una de las materias primas para revisar su calidad al momento de su ingreso. Entre estos procedimientos se encuentra el método de muestreo, la frecuencia de los análisis, los métodos de análisis y los valores de rangos aceptables (Escalante, 2006).

Además, los proveedores también reciben auditorías formales de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad.

## **1.1 EVALUACIÓN DE PROVEEDORES**

La evaluación de los proveedores es una herramienta importante en el aseguramiento de calidad de una empresa, para identificar problemas potenciales de calidad, y enfocarse a su solución antes de que se conviertan en defectos en los productos.

La evaluación de proveedores es un componente importante de los Sistemas de Gestión de la Calidad, donde se asegura que los productos suministrados por el proveedor son producidos, empacados y transportados bajo procesos controlados resultando en la satisfacción de los requisitos del cliente.

Contar con proveedores aprobados ayuda a reducir los costos, al disminuir los días de inventarios de los insumos, las pérdidas asociadas a los materiales obsoletos o almacenados por tiempos demasiado largos y los defectos en la calidad (Palacios, 2006).

También ayuda a reducir el número de análisis requeridos para la liberación de los insumos, los cuales podrán ser aprobados con el análisis completo del proveedor a través de su certificado analítico, y con análisis parciales al recibir las materias primas. Esto permite, adicionalmente, reducción de inventarios y también provee beneficios cuando los materiales son urgentemente requeridos para una producción imprevista.

Implementar un programa de evaluación de proveedores, permite a la compañía contar con un catálogo confiable de proveedores aprobados para cada insumo y como fortalecer las relaciones cliente-proveedor.

## **1.2 CLASIFICACIÓN DE PROVEEDORES**

La agrupación *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA) (antes *Pharmaceutical Manufacturers Association* ó PMA), a través de su guía para la certificación de proveedores, define 3 jerarquías para clasificar a los proveedores mediante un Sistema de Evaluación de Proveedores:

- Proveedores aprobados.
- Proveedores preferidos.
- Proveedores certificados.

En el proceso de evaluación es básico conocer a fondo al proveedor, sus características generales, su posición en el mercado y el sistema de calidad que aplica en la producción, así como si dispone de una certificación otorgada por un organismo oficial (FDA, CFR, 2005).

### **1.2.1 PROVEEDORES APROBADOS**

Un proveedor Aprobado puede ser definido como un proveedor que cumple con los requisitos mínimos, establecidos en el Sistema de Evaluación de Proveedores y es descrito como “un Proveedor que satisface los criterios mínimos del Sistema de Evaluación de Proveedores”, y ha sido aprobado para proveer materias primas o materiales requeridos.

Dentro de los requisitos mínimos para ser clasificado como proveedor aprobado es haber recibido una auditoria de calidad satisfactoria, realizada por la organización. En esta etapa de la evaluación de proveedores es necesario realizar el análisis



completo de los insumos antes de liberarlos para su uso (Sosa, 2006).

### **1.2.2 PROVEEDORES PREFERIDOS**

El proveedor preferido es aquel que ha demostrado tener implementado, con excelentes resultados, un Sistema de Gestión de Calidad. Además, estos proveedores participan activamente en el proceso de evaluación. La organización puede trabajar con los productos suministrados por éstos, empleando técnicas reducidas de análisis, llevando a cabo pruebas de verificación de los certificados proporcionados por el proveedor.

### **1.2.3 PROVEEDORES CERTIFICADOS**

El proveedor puede alcanzar la clasificación de proveedor Certificado si ha cumplido con los requerimientos de los niveles previos del Sistema de Evaluación de Proveedores. La clasificación de proveedor Certificado incluye la realización de pruebas de verificación de los certificados proporcionados por el proveedor preferido; de esta forma la organización puede usar los productos suministrados por estos proveedores, realizando análisis e inspección mínima. La decisión de incrementar el grado a Proveedor Certificado, dependerá de la frecuencia de uso del insumo. (Sosa, 2006).

## **1.3 AUDITORÍA A LOS PROVEEDORES**

Una auditoria de calidad puede ser definida como el conjunto de actividades sistemáticas, independientes y documentadas para obtener registros, declaraciones o cualquier otra información para el conjunto de políticas, procedimientos, normas y requisitos que son verificables, y evaluarlas objetivamente con el fin de determinar su grado de cumplimiento (NMX-CC-9000-IMNC-2000; ISO 9000:2000).

Las auditorias de calidad determinan si un proveedor nuevo es apropiado para proveer componentes que cumplan con las especificaciones requeridas por la organización, así como para conocer el proceso de fabricación y análisis, o para determinar si un proveedor existente continua satisfaciendo las especificaciones requeridas (Evans, 2005).

Los propósitos básicos de los programas de auditorias son:

- Verificar el Sistema de Gestión de calidad del proveedor y monitorear las mejoras que se hagan en el mismo.
- Evaluar y determinar la capacidad de los proveedores para satisfacer los requisitos técnicos y de calidad de la organización.
- Verificar que las acciones correctivas requeridas en las auditorías de calidad previamente realizadas, han sido implementadas de acuerdo al plan de auditorías establecido.

Una vez que el proveedor ha demostrado, estar bajo control y tener la habilidad de proveer insumos de calidad de manera consistente y esto ha sido confirmado mediante auditorías de calidad, se establece un periodo para que la empresa farmacéutica realice pruebas de verificación de los resultados reportados en los certificados de las materias primas, proporcionados por los proveedores.

Las auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación proveen la oportunidad para revisar la factibilidad del proveedor, equipo y operaciones. Alternativamente, se puede usar un cuestionario de auditoría de calidad, para obtener información rápida de las operaciones del proveedor. (Grazal & Lee, 2008).

Las etapas finales de toda auditoría son:

- la emisión de un reporte escrito del auditor que describa las observaciones y el nivel de cumplimiento determinado a través de un sistema de calificación.
- la entrega el reporte al proveedor, solicitando un plan de acciones correctivas para cada una de las observaciones reportadas.
- la emisión de un programa por el proveedor donde se describan las acciones correctivas que deban realizarse y
- el plan de seguimiento y monitoreo de las acciones correctivas.

## **2. RECEPCIÓN DE LA MATERIA PRIMA**

Todas las materias primas que entran a la industria deben de pasar a través del departamento de recepción para que su presencia en la planta quede registrada; el registro se hace conforme llegan, comenzando por verificar lo recibido contra la orden de compra, en cantidad y calidad (Escalante, 2006).

- Verificar el Sistema de Gestión de calidad del proveedor y monitorear las mejoras que se hagan en el mismo.
- Evaluar y determinar la capacidad de los proveedores para satisfacer los requisitos técnicos y de calidad de la organización.
- Verificar que las acciones correctivas requeridas en las auditorías de calidad previamente realizadas, han sido implementadas de acuerdo al plan de auditorías establecido.

Una vez que el proveedor ha demostrado, estar bajo control y tener la habilidad de proveer insumos de calidad de manera consistente y esto ha sido confirmado mediante auditorías de calidad, se establece un periodo para que la empresa farmacéutica realice pruebas de verificación de los resultados reportados en los certificados de las materias primas, proporcionados por los proveedores.

Las auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación proveen la oportunidad para revisar la factibilidad del proveedor, equipo y operaciones. Alternativamente, se puede usar un cuestionario de auditoría de calidad, para obtener información rápida de las operaciones del proveedor. (Grazal & Lee, 2008).

Las etapas finales de toda auditoría son:

- la emisión de un reporte escrito del auditor que describa las observaciones y el nivel de cumplimiento determinado a través de un sistema de calificación.
- la entrega el reporte al proveedor, solicitando un plan de acciones correctivas para cada una de las observaciones reportadas.
- la emisión de un programa por el proveedor donde se describan las acciones correctivas que deban realizarse y
- el plan de seguimiento y monitoreo de las acciones correctivas.

## **2. RECEPCIÓN DE LA MATERIA PRIMA**

Todas las materias primas que entran a la industria deben de pasar a través del departamento de recepción para que su presencia en la planta quede registrada; el registro se hace conforme llegan, comenzando por verificar lo recibido contra la orden de compra, en cantidad y calidad (Escalante, 2006).

Las materias primas se deben recibir en zona específica del almacén y se harán las comprobaciones necesarias para evitar contaminaciones o confusiones y, sobre todo, para tener adecuadamente ingresadas las materias primas; comprobar lo siguiente en el momento del registro:

- Que los envases conserven su integridad, para evitar principalmente una contaminación y pérdida de la materia prima.
- Que las etiquetas sean perfectamente legibles y estén bien colocadas, para no tener confusiones con materias primas.
- Que el precinto de garantía de las tapas esté íntegro.
- Que no haya abolladuras ni otros síntomas que denoten que el recipiente ha sufrido caídas o desperfectos.
- Ausencia de manchas que indiquen posibles humedades, ya que pueden afectar la integridad y estabilidad de las materias primas.
- Que los bultos coinciden con los que figuran en el albarán, para tener un mejor control de materias primas.
- Envases correctos e íntegros.

En la recepción de las materias primas, se tendrá también un control de documentos, como son:

- Certificado de análisis de los proveedores.
- Nota de compra.

En el caso de que alguna materia prima no cumpla con los puntos anteriores será rechazada y se mantiene como “pendiente” en la hoja de pedidos; las materias en esa situación se devolverán al proveedor junto con fotocopia del albarán de entrega.

Si las materias primas cumplen con lo especificado anteriormente, se podrá realizar el muestreo, para llevarlas al laboratorio de control de calidad para su análisis (NOM-176-SSA1-1998).

## **2.1. MUESTREO DE LAS MATERIAS PRIMAS**

Las muestras deben ser representativas del lote de materiales o productos en cuestión y el muestreo debe realizarse con arreglo a procedimientos escritos y aprobados, que describan:

- el método de muestreo
- el equipo que debe utilizarse
- la cantidad de muestra que debe tomarse
- instrucciones para la eventual subdivisión de la muestra
- tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra
- identificación de los envases muestreados

- precauciones especiales que deban observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril, lábil o nocivo
- las condiciones de almacenamiento
- instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo.

Conviene enfatizar que los envases con muestra estar etiquetados con datos del contenido, lote, fecha de muestreo y envases de los que se han tomado muestras (Sosa, 2006).

## **2.2. CUARENTENA**

Después de la verificación de ingreso ya descrita, las materias primas recibidas se consideran aceptables; inmediatamente se registran y se ponen "*en cuarentena*" hasta su conformidad definitiva o rechazo.

A fin de evitar toda posibilidad de confusión entre materias primas "*en cuarentena*" y materias primas aceptadas o rechazadas, el almacenaje se realiza en emplazamientos separados, claramente delimitados y rotulados. También para evitar confusiones, se utiliza siempre una clave que permita distinguir a los productos "*en cuarentena*" de los "*aceptados*", directamente en el etiquetado (DeMerlis et als, 2008).

## **3. EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD Y EL MANEJO DE LAS MATERIAS PRIMAS.**

El laboratorio de control de calidad tiene gran importancia en el manejo adecuado de las materias primas, ya que realiza todos los análisis de éstas, verifica si cumplen con las especificaciones y aprueba o rechaza su utilización. Los análisis que realiza el laboratorio incluyen pruebas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, según sea necesario.

Desde luego, en el laboratorio de control de calidad también deben manejarse registros cuidadosos, desde la llegada de las materias primas, que se anota siempre en la bitácora con fecha y hora de la llegada de cada materia prima; esto es importante ya que siempre hay límites para el tiempo de análisis (Pimenta et als, 2006).

El laboratorio debe realizar las pruebas de identificación de los materiales y las pruebas de verificación complementarias, como: descripción, solubilidad, identificación por IR, punto fusión, entre otras. Esto es necesario para tener la certeza de la identidad y calidad de las materias primas y es muy importante

- precauciones especiales que deban observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril, lábil o nocivo
- las condiciones de almacenamiento
- instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo.

Conviene enfatizar que los envases con muestra estar etiquetados con datos del contenido, lote, fecha de muestreo y envases de los que se han tomado muestras (Sosa, 2006).

## **2.2. CUARENTENA**

Después de la verificación de ingreso ya descrita, las materias primas recibidas se consideran aceptables; inmediatamente se registran y se ponen "*en cuarentena*" hasta su conformidad definitiva o rechazo.

A fin de evitar toda posibilidad de confusión entre materias primas "*en cuarentena*" y materias primas aceptadas o rechazadas, el almacenaje se realiza en emplazamientos separados, claramente delimitados y rotulados. También para evitar confusiones, se utiliza siempre una clave que permita distinguir a los productos "*en cuarentena*" de los "*aceptados*", directamente en el etiquetado (DeMerlis et als, 2008).

## **3. EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD Y EL MANEJO DE LAS MATERIAS PRIMAS.**

El laboratorio de control de calidad tiene gran importancia en el manejo adecuado de las materias primas, ya que realiza todos los análisis de éstas, verifica si cumplen con las especificaciones y aprueba o rechaza su utilización. Los análisis que realiza el laboratorio incluyen pruebas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, según sea necesario.

Desde luego, en el laboratorio de control de calidad también deben manejarse registros cuidadosos, desde la llegada de las materias primas, que se anota siempre en la bitácora con fecha y hora de la llegada de cada materia prima; esto es importante ya que siempre hay límites para el tiempo de análisis (Pimenta et als, 2006).

El laboratorio debe realizar las pruebas de identificación de los materiales y las pruebas de verificación complementarias, como: descripción, solubilidad, identificación por IR, punto fusión, entre otras. Esto es necesario para tener la certeza de la identidad y calidad de las materias primas y es muy importante

para evitar que durante el proceso de fabricación haya contratiempos o no-conformidades, a causa de las materias primas.

El laboratorio debe contar con los equipos, reactivos e instrumentación necesaria para realizar las pruebas analíticas requeridas. En el caso de que una técnica solicitada en la especificación no se pueda realizar en el laboratorio, se envía a un laboratorio externo, subcontratado para dicha técnica. Dicho laboratorio es un proveedor más que debe ser auditado y que tiene que cumplir los requerimientos legales y de calidad (Sim et als, 2005).

### **3.1 REGISTROS EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD**

El laboratorio de control de calidad deberá de tener registros que incluyan todos los datos derivados de las pruebas realizadas para garantizar el cumplimiento de las normas y especificaciones establecidas, incluyendo exámenes y ensayos, de la siguiente manera:

- Se registran las muestras recibidas para la realización de las pruebas, nombre de las materias primas, número de lote, la fecha de muestreo, cantidad de muestra recibida y la fecha de recepción de la muestra para la prueba.
- Se anota la referencia para cada método de ensayo utilizado.
- Se registran peso y medida de la muestra utilizada para cada prueba, tal como se describe en el método; se incluyen los datos sobre la preparación y ensayo de las normas de referencia, reactivos y soluciones estándar.
- Se registran todos los cálculos realizados en relación con la prueba, incluyendo unidades de medida, factores de conversión, y el factor de equivalencia.
- Los resultados de la prueba y la comparación de éstos con los criterios de aceptación establecidos, también deben quedar registrados.
- Fecha, nombre y firma de la persona que realizó el análisis y de la segunda persona que realice la verificación.
- Para cada prueba, indicar claramente qué instrumentos, aparatos y sustancias de referencia se utilizaron.
- Registrar la descripción completa de cualquier modificación o desviación que se presente durante el proceso analítico, las causas de la misma y las acciones a tomar de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) correspondiente.

Después de realizar los análisis y pruebas analíticas requeridos se podrá dictaminar si cada materia prima recibida es aprobada o rechazada (Green and Brown, 2008).

### **3.2 MATERIAS PRIMAS APROBADAS.**

Después de realizar los análisis correspondientes a cada materia prima y cumplir con lo especificado en las normas se procederá a la aprobación de las materias primas para su uso en la fabricación de medicamentos.

Para tener un control interno de las materias primas se registran y etiquetan como materias primas “*aprobadas*”; esto es por seguridad, para garantizar la perfecta identificación de su contenido.

Las etiquetas con la leyenda de “*aprobado*” se colocan en las materias primas que se encuentran en el almacén con el sello de control de calidad y sobre las etiquetas de cuarentena, para que las personas responsables de cada área sepan que las materias primas están aprobadas y pueden usarse en la producción de los medicamentos. (Sosa Pulido, 2006).

#### **3.2.1 ETIQUETADO DE LA MATERIA PRIMA APROBADA**

Las materias primas deben identificarse, por seguridad y tener un control adecuado. Deberán figurar, como mínimo, los siguientes datos:

- Nombre de la materia prima, referenciada en la FEUM.
- Número de lote.
- Número de control de calidad o análisis efectuado al lote.
- Fecha de caducidad o, en su defecto, del próximo control analítico (re-análisis).
- N° lote del proveedor.
- Decisión de aceptación o rechazo.
- Nombre (o iniciales) del analista.

#### **3.2.2 DOCUMENTOS PARA LA LIBERACIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS.**

Después de haber realizado los análisis y pruebas necesarios y haber verificado que un insumo cumple con las especificaciones se aprueba y se lleva a cabo la “*liberación de materia prima*”.



Para que todas las áreas (almacén, producción y todas las demás) involucradas con las materias primas, sepan que están aprobadas para su utilización, se registra el estatus de “*materias primas liberadas*” en un sistema computacional.

Los documentos necesarios para la liberación de las materias primas son (Evans, 2005):

- Los reportes de los análisis fisicoquímicos y microbiológicos realizados, con los registros de cada prueba, resultados, firma del analista y firma del jefe del departamento de aseguramiento de la calidad.
- El reporte del muestreo de la materia prima, con fecha de muestreo, firma de la persona que lo realizó; nombre de la materia prima, lote y proveedor, así como cantidad de muestra.
- La nota de compra de la materia prima, con el nombre de ésta, lote, proveedor, cantidad y costo.
- Certificado de resultados del proveedor.

### 3.2.3 LIBERACIÓN DE MATERIAS PRIMAS

La liberación de las materias primas consta de dos etapas:

- A. Liberación de materias primas en la red del sistema de cómputo** de la empresa, para que los departamentos involucrados con las materias primas cuenten con la información actualizada sobre los análisis, resultados de las materias primas y estatus de liberadas.
- B. La liberación física de materias primas en almacén.**

**A. La liberación de materias primas en la red de cómputo de la empresa**, se lleva a cabo después de la aprobación de los análisis de las materias primas, por el analista (Norma NMX-CC-9001-IMNC-2000/ISO 9001:2000).

En el sistema de cómputo se registran los siguientes datos:

- Nombre de la materia prima, referenciada en la FEUM.
- Número de lote del proveedor.
- Nombre y datos de la empresa proveedora
- Número de control de calidad y/o de los análisis efectuados.
- Fecha recepción de la materia prima.
- Cantidad.
- Precio por unidad.

- Fecha de caducidad o en su defecto, fecha del próximo control analítico (re-análisis).
- Decisión de aceptación o rechazo.
- Nombre del analista.
- Nombre de la persona que muestreó.

**B. La liberación física de materias primas en almacén** sólo se lleva a cabo después de la liberación en el sistema de cómputo; se lleva a cabo en el almacén donde se encuentra la materia prima aprobada y, a partir de ese momento, las áreas involucradas saben que pueden disponer de esa materia prima cuando lo requieran (Schumacer, 2001).

- Inicia con la inspección de los contenedores, para verificar que se encuentren en buen estado y no haya derrames ó alguna contaminación.
- Se verifica que los contenedores tengan las etiquetas de muestreado y de cuarentena y que correspondan exactamente a lo que se está liberando.
- Finalmente, se ponen las etiquetas de “*materia prima aprobada*” sobre las etiquetas de cuarentena y se pone el sello de *aprobado* por control de calidad.

### 3.3 MATERIAS PRIMAS RECHAZADAS

Las materias primas rechazadas deben devolverse al proveedor o eliminarse por un método adecuado a sus características de peligrosidad, lo más rápidamente posible; mientras tanto deben mantenerse totalmente apartadas y debidamente etiquetadas, para evitar confusiones con las materias primas con otro estatus. Siempre debe registrarse detalladamente la eliminación de materias primas rechazadas.

Pero antes de eliminarlas, se realiza una investigación para identificar la causa del rechazo o de la no-conformidad y, sobre todo, para tomar acciones correctivas y preventivas apropiadas. Se dice que se abre un (proceso de materia prima) “*fuera de especificaciones*”.

La investigación que se genera debe quedar documentada a través de procedimientos internos de cada laboratorio que establecen los lineamientos a seguir en la investigación de resultados fuera de especificación para los análisis fisicoquímicos y microbiológicos efectuados en el laboratorio. A través de la investigación se debe llegar a determinar, de manera fundamentada, la causa que propició el resultado

fuera de especificación y, sobre todo, las acciones correctivas a seguir (Van Arnum, 2008).

La investigación del “*fuera de especificaciones*” debe ser suficientemente clara y completa para descartar la posibilidad de que el resultado de no conformidad haya sido causado por:

- Falta de experiencia del analista o por algún error que haya cometido durante el procedimiento.
- Material o equipo que no estuvieran calibrados o no estuvieran perfectamente limpios.
- Por reactivos contaminados, caducados o inadecuados por cualquier otra razón.
- Por no seguir la metodología de identificación de la materia prima
- Cualquier otro factor ajeno a la materia prima.

#### **4.0 MATERIAS PRIMAS EN EL ALMACÉN**

Una vez aceptada, la materia prima se guardará en el almacén; debe asegurarse que durante el almacenamiento los envases estén protegidos del polvo y de la luz, en condiciones adecuadas de humedad y temperatura, y con un criterio de colocación discriminatorio, adecuado a las necesidades y características del propio almacén.

Una vez *aceptadas*, las materias primas se deben almacenar en condiciones que aseguren su buena conservación fisicoquímica y microbiológica, así como la ausencia de contaminación cruzada (DeMerlis et als, 2008).

#### **4.1 PRINCIPIOS BÁSICOS DE ALMACENAMIENTO**

Las materias primas aprobadas y almacenadas son un insumo importante para la calidad del producto final. Deben estar disponibles en cuanto se necesiten, pero deben conservar, entre tanto, sus características. Por ello, el almacenamiento tiene gran importancia y deben seguirse algunos principios básicos; no hacerlos es arriesgar innecesariamente la inversión hecha en materias primas y en su control o, peor aún, desperdiciarla.

Los principios básicos del almacenamiento son los siguientes:

- Colocar todo sobre estanterías, nunca en el suelo o en las mesas de trabajo.

- Asegurar un acceso adecuado a los productos y para el mantenimiento.
- Nunca almacenar en sitios de paso. Los pasillos y áreas de circulación deben estar libres y no son sitio adecuado para almacenar.
- Las sustancias y equipos almacenados deben estar protegidos de luz natural directa (sol), corrientes de aire, polvo y humedad.
- Cada materia prima o equipo debe almacenarse a la temperatura adecuada, según corresponda:
  - Temperatura ambiente: inferior a 25°C
  - Refrigeración: entre 2 y 8° C
  - Congelación: inferior a –15°C
- El almacén debe estar siempre:
  - limpio, libres de basura, plagas y polvo
  - bien ventilado
  - ordenado, con todo su contenido etiquetado y con las etiquetas legibles y dispuestas hacia el usuario.
  - adecuadamente atendido y supervisado.
- El almacenista debe tener especial cuidado en:
  - Controlar rotación adecuada de productos
  - Retirar productos caducos oportunamente
  - Colocar en sitios adecuados todas las cosas, según su volumen y peso, incompatibilidades, peligrosidad, entre otras.
- Al menos una vez al año el químico debe realiza una evaluación del estado de los productos almacenados y, desde luego, registrar dicha comprobación.
- El almacenista y todos los usuarios deben cumplir rigurosamente con la legislación y normatividad sobre productos peligrosos y con los lineamientos para la destrucción de residuos y de envases.
- Se debe aplicar un criterio adecuado para la separación de sustancias; depende del tipo y variedad de materiales que se almacenen, pero desde luego, el que se elija debe tomar en cuenta las características de cada material almacenado y asegurar su buena conservación, y debe ser funcional para la empresa.
- Las materias primas almacenadas deben contar con:
  - Indicaciones de las condiciones de almacenaje
  - Precauciones de uso y manipulación.
  - Hojas de seguridad de los materiales (*Material safety data sheet* ó *MSDS* por sus siglas en inglés).

## **4.2 Caducidad de la materia prima**

El control de la caducidad de la materia prima es esencial en todos los laboratorios; debe existir un protocolo aprobado para manejar esta característica de los materiales, que garantice la vigencia de todos los envases disponibles a la hora de su empleo. Es indispensable que los proveedores de materia prima surtan las materias primas con un periodo de vida útil, antes de su caducidad, lo suficientemente largo; conviene cuidar, desde que se hacen los pedidos y órdenes de compra, que la vida útil (antes de la fecha de caducidad) sea la adecuada.

También es muy importante prever, desde que se hacen los pedidos, los tamaños de los envases, ya que muchas veces la vida útil de los materiales se reduce una vez que se abre el envase; si éstos son demasiado grandes y no se usa todo el contenido en un tiempo corto, pueden darse casos de rechazos por caducidad en cantidades importantes (Taylor, 2008).

## **5.0 PERSONAL**

El personal que trabaja en un laboratorio farmacéutico debe estar calificado, mediante formación, entrenamiento y experiencia; desde luego, aplica a todo el personal relacionado con la materia prima. Dentro del sistema de calidad de la empresa, deben estar definidos los perfiles de los distintos puestos, con las funciones, requisitos y competencias necesarios para desempeñarlos.

Los planes de formación anuales permiten que todo el personal esté en proceso de formación continúa, lo que debe llevar a la continua superación. Dichos planes abarcan desde el director, analistas, operarios, hasta el personal de limpieza.

Conviene recordar que el activo más importante de cualquier empresa lo constituyen sus recursos humanos; sólo las personas pueden hacer realidad los planes, buscar resultados, proyectar a la empresa. No se pueden alcanzar metas ni objetivos sin la participación comprometida y responsable del personal de la empresa. Por eso debe atenderse cuidadosamente a su selección y continua superación.

En otras palabras, la búsqueda de la calidad, implica aspirar a la excelencia empresarial (Summers, 2006).

## **5.1 NORMAS GENERALES DE CONDUCTA**

El personal que labora una empresa farmacéutica debe de seguir ciertas normas de conducta que contribuyen de manera importante a lograr tanto los objetivos de seguridad, como los de calidad de los productos (NOM-059-SSA1-1993; Evans, 2005).

Las principales normas de conducta para el personal (sintetizadas de NOM-059.SSA1-1993) son:

### **5.1.1 Normas de higiene**

- El personal debe lavarse las manos al entrar y salir del laboratorio, siempre que haya habido contacto con algún producto químico ó con objetos o productos diferentes de los que está utilizando en el trabajo.
- Debe llevar en todo momento las batas y ropa de trabajo abrochada y el cabello recogido y cubierto.
- No debe utilizarse maquillaje, adornos u otros objetos o sustancias que puedan contaminar el producto al estar trabajando.

### **5.1.2 Normas de seguridad**

- Nunca deben utilizarse objetos colgantes o mangas anchas que puedan engancharse en los montajes o en el material de laboratorio.
- Se debe trabajar siempre a la distancia adecuada de mesas y equipos.
- Queda estrictamente prohibido fumar, beber e ingerir alimentos en el laboratorio; deben utilizarse fuentes de agua en vez de vasos y botellas. Pero por ningún motivo se emplearán recipientes de laboratorio para contener bebidas o alimentos, ni se colocarán productos químicos en recipientes de productos alimenticios.
- Siempre debe utilizarse el equipo de seguridad y de protección personal que se requiera, en función de las sustancias que se estén manejando. Conocer dichos requerimientos es indispensable para el personal.
- Nunca se colocan objetos personales en las mesas de trabajo ni en el equipo.
- No se permite el trabajo en solitario, especialmente fuera de horario habitual, en turnos de noche o en operaciones con riesgo.

- Cuando sea necesario efectuar operaciones que implican riesgos, siempre debe informarse al personal que no interviene pero puede ser afectado.
- Se deben utilizar gafas de seguridad, de preferencia graduadas o encima de las gafas graduadas. Los lentes de contacto deben evitarse especialmente en función del manejo de sustancias irritantes, volátiles, entre otras contraindicadas.

### **5.1.3 Actitud en el trabajo**

- Se deben aplicar siempre las Buenas Prácticas de Higiene y Seguridad (BPHS) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL); es responsabilidad de todo el personal, cumplirlas y hacerlas cumplir en todo momento.
- Siempre deben conocerse bien el funcionamiento del equipo que se utiliza, el proceso en que se toma parte y los riesgos de lo que se maneja. Cada miembro del personal debe asegurarse de que tiene los conocimientos necesarios para su trabajo, y de conseguirlos oportunamente si no los tiene.
- Siempre se debe trabajar con orden y limpieza, con calma y continuidad, con conocimiento de lo que se hace, su importancia y sus riesgos.

### **5.1.4 Además**

- El personal de nueva incorporación debe ser inmediatamente informado sobre las normas de trabajo, plan de seguridad y emergencia del laboratorio, y sobre las características de peligrosidad de los productos, instalaciones y operaciones de uso habitual en el laboratorio.
- Los reactivos y soluciones estándar deben prepararse y etiquetarse siguiendo los procedimientos escritos. Deben fecharse y marcarse siempre con fecha de caducidad.

## **6. CONTROLES DE LABORATORIO E INSPECCIÓN**

Los buenos planes, las metas de calidad no son suficientes para asegurar buenos resultados. Es necesario hacer controles de laboratorio e inspecciones, apoyados en normas, PNO's o manuales que contengan las especificaciones para garantizar la confiabilidad de sus resultados. Tales controles deben incluir:

- Muestreo, métodos de análisis y especificaciones de las materias primas; cuando sea aplicable, estos controles deben incluir el re-análisis de materias primas.
- Uso, manejo, almacenamiento y control de reactivos analíticos, soluciones valoradas y sustancias de referencia que cumplan con las especificaciones (Summers, 2006).
- Uso y registro de calibración de los aparatos de laboratorio e instrumentos de medición. El control debe incluir, desde luego, los expedientes y /o bitácoras de cada equipo.
- Emisión de certificados analíticos elaborados en hojas membretadas y firmados por el responsable sanitario.
- Validación de métodos analíticos utilizados por la empresa.
- Investigación de las desviaciones o errores en el laboratorio, o ambos.
- Criterios para llevar a cabo re-muestreos y re-análisis.
- Conservación de muestras de retención de cada lote, envasada e identificada, conteniendo como mínimo la cantidad necesaria para dos análisis completos.

## 6.1 Re-análisis

En algunos casos, los materiales deben ser re-analizados en algún momento de su vida útil, para determinar si aún son adecuados para el uso a que están destinados, por ejemplo, después del almacenamiento prolongado o de alguna exposición accidental a condiciones inadecuadas, como calor o humedad (Grazal and Lee, 2008).

## 6.2 Validación y calibración

La confiabilidad de los resultados de laboratorio depende, sin duda, de la confiabilidad del equipo y de los métodos analíticos empleados. Por eso son tan importantes la validación de los métodos y la calibración oportuna y rigurosa del equipo. Es muy importante considerar lo siguiente:

- El equipo se debe calibrar o verificar a intervalos especificados o antes de su utilización y estas operaciones deben quedar documentadas.
- La calibración debe hacerse con patrones de medición trazables a patrones de medición nacional o internacional; cuando no existan tales patrones debe registrarse la base utilizada para la calibración.
- Cada pieza del equipo debe estar bien identificado físicamente, y dicha identificación debe registrarse en las bitácoras siempre que se calibre, ajuste o de mantenimiento al equipo; igualmente



- cuando haya errores o correcciones.
- El equipo debe estar protegido contra ajustes que pudieran invalidar el resultado de la medición.
- Deben evitarse daños al equipo y deterioro durante la manipulación, el mantenimiento y el almacenamiento.

Además, la organización debe evaluar y registrar la validez de los métodos y, desde luego, de los procedimientos de calibración.

Cuando se detecte que el equipo no está conforme con los requisitos, se deben tomar las acciones necesarias para contar de nuevo con equipo confiable, asegurar la calidad del producto que pueda estar afectado; desde luego, deben registrarse todas las acciones correctivas y su seguimiento. Deben mantenerse registros de los resultados de la calibración y la verificación (Van Arnum, 2008).

### **6.3 MANEJO ADECUADO DE LOS RESIDUOS**

Durante los análisis de las materias primas, se generan residuos los cuales deben recibir tratamiento y desecharse.

Se exponen a continuación instrucciones generales para la manipulación de los residuos (NOM-059-SSA1-1993).

- Siempre debe evitarse el contacto directo con los residuos, y se debe utilizar el equipo de protección individual adecuado. En general, deben emplearse guantes y protección respiratoria.
- Todos los residuos deben considerarse peligrosos, asumiendo el máximo nivel de protección en caso de desconocer sus propiedades y características.
- Nunca se deben manipular residuos en solitario.
- Para los residuos líquidos, nunca se emplean envases mayores de 25 litros, con el objeto de hacer segura su manipulación y evitar riesgos innecesarios.
- El transporte de envases de 25 litros o más se debe realizar en carretillas para evitar riesgos de rotura y derrame.
- Dentro del laboratorio, nunca deben dejarse en zonas de paso o donde puedan causar tropiezos, los envases en uso.

## 7.0 DISCUSIÓN

El Programa de Aseguramiento de Calidad en la industria farmacéutica no puede dejar de lado el tema de las materias primas; debe cubrir el control de todo lo referente a éstas, desde la solicitud hasta su aprobación o rechazo, incluyendo el almacenamiento y todo lo que involucre a las materias primas, para asegurar que cumplen con las especificaciones lo cual es indispensable para lograr la calidad del producto final.

Este cuidado en la calidad de las materias primas evitará problemas al utilizarlas en otras áreas y, en resumen, evitará que al final del proceso, haya medicamentos fuera de especificaciones.

Con el fin de asegurar la calidad de los productos terminados, la gestión de la calidad de las materias primas comienza por los proveedores. Solamente se utilizan proveedores aprobados, que han demostrado su disposición a suministrar un producto que cumple con las especificaciones. Además debe tratarse de que los proveedores, sobre todo los que suministran más materias primas, alcancen el estatus de *proveedores preferidos* o *certificados*. Para ello existen requisitos claros que incluyen, entre otros, auditorías formales de Control de Calidad.

Para asegurar la calidad de las materias primas que se reciben, se utilizan procedimientos establecidos que operan desde el momento de su ingreso. Entre estos procedimientos se encuentran: el método de muestreo, la frecuencia de los análisis, los métodos de análisis. La gerencia de Control de Calidad debe seguir cuidadosamente la evolución de estos resultados, por ejemplo mediante gráficas, con el fin de identificar las tendencias y posibles cambios en las propiedades de las materias primas.

Durante la recepción de las materias primas es muy importante verificar la integridad, el aspecto y el etiquetado de los envases; después aprobar de esta etapa las materias primas se registran y se consideran "en cuarentena" hasta su conformidad definitiva o rechazo. Los análisis fisicoquímicos y microbiológicos deben ser realizados por personas capacitadas en el área, que cumplan con buenas prácticas de laboratorio y las normas adecuadas de conducta en la empresa.

Todos los procedimientos y análisis deben llevarse a cabo conforme indiquen los PNO que, desde luego, deben estar revisados y actualizados.

Para el aseguramiento de la calidad es muy importante que todo lo que se realice en el área de control de calidad esté documentado; deben recabarse y conservarse los certificados de las materias primas, registros de los análisis

de las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas, los documentos de recepción de las materias primas y de liberación. Desde luego debe haber registros del mantenimiento, calibración, verificación y, en su caso, reparación de todos los equipos e instrumentos de medición utilizados. También deben documentarse ampliamente las investigaciones que se hagan en casos de no-conformidades, rechazos u otros problemas y/o acciones correctivas.

Los certificados analíticos emitidos siempre deben elaborarse en hojas membretadas y debe firmarlos el responsable sanitario. Desde luego, forman parte de la documentación que debe conservarse y, además, analizarse con frecuencia para mantener claro el panorama de las características y tendencias de las materias primas que se reciben en la empresa.

## **8.0 CONCLUSIONES**

La gestión de la calidad, en este caso en el aseguramiento de la calidad en las materias primas debe ser responsabilidad de todas las personas que laboran en la industria farmacéutica, pero principalmente el área de control de calidad.

Garantizar la calidad de las materias primas constituye una operación fundamental y un punto crítico en el proceso de fabricación de los medicamentos. Si las materias primas no cumplen con las especificaciones, difícilmente lo harán los productos, y se habrá desperdiciado todo el trabajo de producción.

Con un programa de aseguramiento de la calidad para las materias primas, se puede tener la confiabilidad necesaria para elaborar medicamentos seguros y eficaces para los seres humanos.

La responsabilidad de aplicación de aseguramiento de la calidad recae sobre todo el personal (técnico y/o auxiliar) que participa en las operaciones que las involucran, desde el levantamiento de pedidos, hasta su utilización adecuada, pasando por la recepción, el control de conformidad y el almacenamiento de materias primas.

## BIBLIOGRAFÍA

DeMerlis, C., J.M. Goldring and D.R. Schoneker. 2008. "New Excipient Evaluation Procedure". *Pharmaceutical Technology*. **12** (Jan 2008). Disponible a través de PharmTech.com en: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Article/Inside-IPEC-Americas-New-Excipient-Evaluation-Proc/ArticleStandard/Article/detail/481940>

Escalante Vázquez, E.J. 2006. "Análisis y mejoramiento de la calidad". Limusa. México.

Evans, J.R. & W.M. Lindsay. 2005. "Administración y control de la calidad". 6ª edición. International Thomson. México.

Grazal, J.G. and J. Y. Lee. 2008. "Product Annual/Quality Review. US-EU Comparative Analysis and interpretations" *Pharmaceutical Technology*. (March 2008). Disponible a través de RedUNAM y de PharmTech.com, en : <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Peer-Reviewed+Research/Product-AnnualQuality-Review-USndashEU-Comparative/ArticleStandard/Article/detail/500406>

Green, R.L. and C. D. Brown. 2008. "Raw-Material Authentication Using a Handheld Raman Spectrometer". *Pharmaceutical Technology*. (March 2008). Disponible a través de RedUNAM.

Palacios Blanco, J.L. 2006. "Administración de la Calidad". Trillas. México.

Pimenta, A.M., Montenegro, M.C.B.S.M., Araujo, A.N., Calatayud, J.M., 2006. "Application of sequential injection analysis to pharmaceutical analysis". *Journal of Pharm. and Biomedical Analysis*. **40**: 16–34. Disponible a través de RedUNAM.

Schumacer, W. (Editor: O. Schmidt). 2001. "Pharmaceutical Quality Systems". Interpharm Press. Denver, Colorado, EUA. pp.297-316.

Sim, J.S, G. Jun, T. Toida, S.Y. Cho, D.W. Choi, S.Y. Chang, R. Linhard and Y.S. Kim. 2005. "Quantitative analysis of chondroitin sulfate in raw materials, ophthalmic solutions, soft capsules and liquid preparations". *Journal of Chromatography B*, **818** (2): 133–139. Disponible a través de RedUNAM.

Sosa Pulido, D. 2006. "Un modelo de calidad total para empresas". Limusa. México.

Summers, D. 2006. "Administración de la calidad". Pearson-Educación. México.

Taylor, P. 2008. "Pharmaceutical Excipients: The View from the EU". *Pharmaceutical Technology*. **12** (April 2008). Disponible a través de RedUNAM

Van Arnum, P. 2008. "Measuring Excipient-Market Growth". *Pharmaceutical Technology* **Vol 13** (April 2008): *pon las páginas sólo los números, como en los que tienes* . Disponible a través de RedUNAM.

#### **NORMAS CONSULTADAS:**

FDA /CDER. 1996. Code of Federal Regulations. Title 21. Part 210. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs. Food and Drug Administration, USA. Consultado a través de Internet en: <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm> (Last updated: Dec 6, 2005).

FDA /CDER. 1996. Code of Federal Regulations. Title 21. Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished pharmaceuticals. Food and Drug Administration, USA. Consultado a través de Internet en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211> (Updated: 1 April 2007).

Instituto Mexicano de Normalización y Certificación A.C, Norma NMX-CC-9000-IMNC-2000/ ISO 9000:2000, "Sistemas de Gestión de la calidad-Fundamentos y Vocabulario".

Instituto Mexicano de Normalización y Certificación A.C. Norma NMX-CC-9001-IMNC-2000/ISO 9001:2000 "Sistemas de Gestión de la Calidad-Requisitos".

Secretaria de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, "Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano".

Secretaria de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, "Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria Químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos".

Secretaria de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, "Buenas prácticas de fabricación para fármacos".