



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

Guía para Desarrollar Procesos de Maquila en la Industria Farmacéutica

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
CLAUDIA LORENA MARTÍNEZ PACHECO

Asesor: Q.F.B. Beatriz Baltazar Montes de Oca



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:
 "Guía para desarrollar procesos de maquila en la industria farmacéutica".

que presenta la pasante: Claudia Lorena Martínez Pacheco
 con número de cuenta: 8426889-3 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de mayo de 2009.

- | | | |
|------------------|--|--|
| PRESIDENTE | <u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u> | |
| VOCAL | <u>QFB. Beatriz Baltazar Montes de Oca</u> | |
| SECRETARIO | <u>Dr. Roberto Díaz Torres</u> | |
| PRIMER SUPLENTE | <u>Dra. Alma Lucila Nuñez del Arco</u> | |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>QFB. Raquel Tapia Romero</u> | |

DEDICATORIAS

A Teresita

Mami, aunque ya no estás entre nosotros, te debo todo en la vida. Gracias por todos tus esfuerzos, por tus sabias enseñanzas y porque siempre me mostraste el camino para ser una mejor persona.

Te amo, y siempre estás en mi pensamiento.

A mi papá

Porque siempre me has apoyado, y fuiste muy paciente al esperar que iniciará mi carrera laboral, gracias.

Te quiero mucho.

A Hugo, mi pequeño hermano....un hijo para mí.

Gracias por existir, porque has sido mi motor para luchar en la vida y buscar ser mejor. Para mí ha sido un placer compartir contigo tu formación, eres la misión más bonita que he tenido. Te amo.

A mis hermanos, sobrinos y sus compañeros de vida

A Ricky, Ale, Lilian, Agus, Caprichito, John, Esteban, Gaby (siempre estarás en nuestro corazón), Armando, Dianita, Mariana, Cony, Leroy, Alexis, Nancy, Alan, Yuli, Argelia, Abraham, Isabela.

Porque siempre han estado a mi lado, por su apoyo y cariño incondicional. De todos he aprendido muchas cosas positivas, gracias por estar conmigo.

Es lindo ser parte de esta familia.

A Aldo, Mauricio y Lalo;

Porque ha sido un placer conocerlos, ampliando la familia.

A mis amigos,

Betty y Gael...(mi comadre, mi ahijado)...y mi compadre Ángel que seguramente nos cuida desde allá arriba. Gracias por brindarme su amistad y cariño.

Betty Alegría por recordarme siempre mi pendiente que al fin concluyo, gracias por tu apoyo. Griselda, Robert y Paty; por darme la mano y apoyo para finalizar mi trabajo.

Víctor y Rosy; Miguel y Nancy...porque son un ejemplo para mí de la convivencia en pareja. Gracias por su cariño.

Rocío y Mara. Gracias por su cariño y su amistad.

Al Señor,

Porque siempre me has dado lo mejor que puedo tener en la vida, porque siempre me has rodeado de gente buena. Muchas gracias por todos tus cuidados.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. INICIOS DE MAQUILA Y AUGE.....	3
1.2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	6
2. OBJETIVOS	8
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	8
2.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	8
3. SELECCIÓN DE MAQUILADORES.....	9
3.1. RESUMEN DE PROCESO (DIAGRAMA DE FLUJO).....	9
3.2. DETECCIÓN DE LA NECESIDAD DE SERVICIO Y ALCANCE REQUERIDO.....	12
3.3. VISITA PRELIMINAR.....	12
3.4. CONTRATO DE CONFIDENCIALIDAD Y COTIZACIÓN.....	13
3.5. AUDITORÍAS (CALIDAD / SALUD, SEGURIDAD Y PROTECCIÓN AMBIENTAL / CIVISMO EMPRESARIAL).....	14
3.6. CONTRATO LEGAL Y ACUERDO DE CALIDAD.....	15
3.6.2. <i>Contrato Legal</i>	15
3.6.3. <i>Acuerdo de Calidad</i>	15
I. ALCANCE DEL ACUERDO.....	16
II. DISPOSICIONES GENERALES (ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD).....	16
III. MATERIAS PRIMAS Y SUSTANCIA ACTIVA.....	17
IV. MATERIALES DE EMPAQUE.....	18
V. FABRICACIÓN DE PRODUCTOS.....	18
VI. ANÁLISIS DE PRODUCTOS.....	20
VII. LIBERACIÓN DEL PRODUCTO.....	21
VIII. SEGURIDAD DEL PRODUCTO.....	21
IX. VIGILANCIA POST MARKETING.....	22
X. ASPECTOS REGULATORIOS.....	22
XI. PLAZO Y EXPIRACIÓN DEL ACUERDO DE CALIDAD.....	22
XII. APÉNDICES.....	22
3.7. ALTA DEL MAQUILADOR EN EL SISTEMA.....	23
3.8. TRANSFERENCIA ANALÍTICA.....	23
3.9. PROCESOS INDUSTRIALES.....	23
3.10. ENTREGA DEL PRODUCTO Y DOCUMENTACIÓN.....	26
3.11. SEGUIMIENTO Y CONTROL.....	26
3.12. CANCELACIÓN DE SERVICIO.....	27
3.13. CONTINUIDAD DEL NEGOCIO.....	27
3.14. REFERENCIAS DE LAS POLÍTICAS Y NORMAS (CUADRO COMPARATIVO).....	28
4. DISCUSIÓN.....	28
5. CONCLUSIONES.....	30
6. DEFINICIONES Ó GLOSARIO.....	31
7. REFERENCIAS.....	33
8. ANEXO 1. NORMATIVIDAD MEXICANA.....	34

1. Introducción

1.1. Inicios de maquila y auge.

El término maquila se originó en España donde las primeras maquiladora eran propietarias de molinos, las cuales cobraban por procesar el trigo proporcionando por los agricultores locales. Actualmente maquila significa cualquier manufactura parcial, ensamble o empaque, llevado a cabo por alguna empresa que no sea el fabricante original^{1 y 3}.

En nuestra economía, la industria maquiladora tiene un lugar preponderante. Durante la década de los noventa la Maquila de Exportación se convirtió en el núcleo central del modelo económico, debido a su crecimiento casi explosivo en términos de empleo y producción. En el año 2000 el producto manufacturero representó el 28,7 % de producto total, únicamente superado por el comercio, restaurantes y hoteles. La manufactura del 2003 fue responsable del 87,3 % exportado. La industria maquiladora de exportación ha ocupado un lugar central dentro del sector manufacturero². A pesar el sector ha tenido altibajos desde su creación, continúa ocupando un lugar decisivo.

En México, la industria maquiladora nació propiamente en la década de los sesenta, como una respuesta económica al encarecimiento de la mano de obra que tuvo lugar principalmente en dos países altamente industrializados: Estados Unidos y Japón.

A partir de la Segunda Guerra Mundial, las estructuras técnicas de las industrias de transformación tuvieron una evolución muy sensible, en el sentido de un abandono de la concentración de la producción en una sola planta y de la distribución geográfica de ésta en varios establecimientos cada vez más distantes de la principal y así se crea una red de relaciones técnicas de muy amplio alcance. Esta dispersión se acompañó de la especialización de los establecimientos en uno o varios tipos de producción intermedia o en el montaje de producto final³.

Surge en México en el año 1964, tras la suspensión del Programa Bracero que proveía de permisos laborales a los ciudadanos mexicanos para trabajar en los campos agrícolas de EUA. En este programa las empresas gozaban de ciertos beneficios, como la importación temporal de insumos, a cambio de crear los empleos necesarios para los exbraceros que regresaban al país. Este modelo de inversión se limitaba sólo a la frontera norte y no se le permitía la competencia con las empresas nacionales, sobre todo en momento en que la economía de los EUA se encontraba en auge^{4, 5 y 6}.

La producción de las primeras plantas maquiladoras estaba destinada sólo a la exportación⁷.

El programa de las maquiladoras permitía a los fabricantes importar temporalmente libre de impuestos, herramientas, equipos, partes de sustitución y materias primas necesarias para montar y fabricar productos para re-exportar fuera del país⁸.

En 1969 México se había convertido en el país maquilador más importante, ocupaba el tercer lugar en importancia, sólo detrás de Alemania occidental y Canadá, adelante de Honk Kong, Taiwán y Corea, así como de los demás países europeos". El origen del capital de las primeras empresas maquiladoras que se instalaron en Ciudad Juárez fue cien por ciento extranjero⁶.

Crisis y auge en la industria maquiladora

Durante el período que lleva este sector en México, se han presentado variaciones económicas que han afectado a las plantas maquiladoras:

- El 20 de Mayo de 1965 se establece la Política de Fomento a la Industria Maquiladora de Exportación en el norte del país; con la instrumentación del Programa de Industrialización de la Frontera Norte, por parte del Gobierno Federal.

- El 15 de marzo de 1971, se agrega en el Código Aduanero el reglamento para la actividad maquiladora.
- 1972. Se realizan las primeras modificaciones ampliando el sistema de maquila a todo el territorio nacional⁹. Adicionalmente se autoriza a las maquiladoras vender en el mercado interno hasta un veinte por ciento de su producción, con lo cual se intentaba favorecer el modelo de sustitución de importaciones que regía en el país¹⁰.
- 1974. La crisis estadounidense de sobreproducción y reducción de ventas que afectó la economía de ese país, se reflejó en las maquiladoras. En Ciudad Juárez se presentaron cierre de plantas maquiladoras, despidos masivos, suspensiones temporales y reducciones en la jornada de trabajo⁶.
- 1971 y 1976. Se da origen al primer régimen aduanero-fiscal. Estableciendo un marco operacional más definido¹⁰.
- 1978. La maquiladora inició un periodo de crecimiento. En julio se habían abierto 16 nuevas plantas, generando un total de más de 1,089 empleos. Iniciaron sus operaciones las primeras empresas de autopartes.
- Principios de la década de los 80's. Por segunda ocasión desde su instalación, la maquiladora sufrió una crisis a consecuencia de la recesión económica en los Estados Unidos. Nuevamente, debido a la falta de materia prima o la sobreproducción, se generaron despidos masivos.
- 1983. La industria maquiladora instalada iniciaba un nuevo periodo, el de mayor auge y crecimiento a la fecha, en el que se modifica ya sustancialmente el contenido y el carácter estructural de dicha industria. Esto se dio después de la devaluación del peso y por ende el incremento en el valor del dólar y el cambio de gobierno presidencial en México de JLP a MMH.
- 1984. Se inició la llegada de "nuevas maquiladoras". En la ciudad de Chihuahua grandes compañías comenzaron sus operaciones con maquinaria y equipo de alta tecnología, como Control Data, Data General, Digital, IBM y Packard Electric. En Ciudad Juárez también se instaló la empresa Telecom, que utiliza equipos computarizados para la producción de piezas de teléfonos y conmutadores. Con ello se inició la reconversión industrial de las maquiladoras ya establecidas.
- 1984-1989. El establecimiento de grandes maquiladoras continuó ininterrumpidamente, en 1989 se amplió también el tamaño y nivel de operaciones y el promedio de empleados por planta, y se consolidó hacia 1989 con la entrada de filiales de grandes corporaciones norteamericanas, japonesas y alemanas⁶.
- 2da mitad 80's. Apertura comercial de México, formalizada con el ingreso al Acuerdo General sobre Comercio y Aranceles (GATT por sus siglas en inglés General Agreement on Tariffs and Trade)¹⁰.
- 1990. El presidente de México decretó el programa PITEC (Programa de Importación Temporal para la Exportación), el cual está diseñado para ayudar a las compañías Mexicanas permitiendo que compitan con la industria maquiladora. El programa les permite disfrutar los beneficios del sistema de maquila importando materiales y maquinaria sin pago de impuestos, con la subsecuente re-exportación del producto resultante¹¹.
- 1991. Recesión en E.U.A., el sector automotriz el que resintió en mayor medida la crisis económica. Según estimaciones de la SECOFI, para enero de 1991 habían cerrado siete plantas maquiladoras, todas relacionadas con la fabricación de autopartes.
- 1994. Después de la devaluación del peso en Diciembre, la mano de obra mexicana volvió a ser una de las más baratas del mundo, lo que influyó para que se instalaran nuevas maquiladoras⁶.
- 1994. Firma del Tratado de Libre Comercio de América del Norte TLCAN entre Canadá, los Estados Unidos de América y México. En este se contempla la reformulación de las disposiciones fiscales o la eliminación gradual de las protecciones arancelarias contra las

importaciones del extranjero¹². El Artículo 303 de ese acuerdo requería que para el 01 de Enero del 2001, México permitiría que los productos fabricados de las Maquiladoras tuvieran la opción de ser vendidos en México, limitando el subsidio de impuesto otorgado sobre los bienes usados en el proceso de la Maquiladora⁸.

- 1995. Un concepto que aparece en esta etapa es el precio de transferencia. Esto implica un reconocimiento sobre la evolución que ha tenido la Industria de Maquila de Exportación IME, al considerarla ya no como una empresa de ensamble de componentes y/o una pequeña empresa subcontratada, si no que se reconoce la existencia de relaciones intra-firma e inter-firma, donde hay procesos de manufactura más completos a través de los cuales se genera mayor valor agregado¹⁰. Sin embargo, este concepto no es generalizado; por el contrario, el cambio en la composición de la producción maquiladora parece tender hacia productos con menor valor agregado, lo que produce un volumen mayor de comercio, pero relativamente menor en divisas, remuneraciones, consumo de bienes intermedios nacionales y ganancias (el descenso en la producción relativa de valor agregado de las maquilas pasó de 20 a 12% como porcentaje de su producción bruta)¹³.
- 1998. México publicó un decreto que cambiaba la importación temporal a los artículos de exportación (que reforma el decreto que estableció el programa PITEX)¹¹.
- 1999. Como resultado de las negociaciones del TLCAN, la Secretaría de Hacienda y Crédito Público SHCP, incluye a las maquiladoras bajo el esquema de establecimiento permanente. Lo cual implica que un buen número de las plantas maquiladoras sean consideradas como objeto de un mayor número de obligaciones fiscales.
- 2001. El Decreto de 1993, autoriza que a partir de este año las maquiladoras destinen, si así lo desean, el 100 por ciento de su producción al mercado nacional¹⁰.
- 2003. El presidente VF publica enmiendas al decreto el programa de importación temporal para la producción de artículos de exportación (el "decreto PITEX")¹¹.

En las décadas de los años setenta y ochenta la estrategia central fue la competitividad para las empresas transnacionales, el traslado del mayor número de procesos a lugares que representan ventajas de costo. De igual forma, el mismo proceso impuesto por la economía global, origina que las relaciones inter-industriales no permanecieran estáticas y que tendieran a modificarse sustancialmente: se transitó de este modo a una relación vertical totalmente subordinada entre el centro de la firma y sus subsidiarias y/o empresas subcontratadas, a una relación más horizontal; un esquema donde las plantas maquiladoras van ganando cierto nivel de independencia en la toma de decisiones respecto a sus matrices y en la propia organización de producción, condición necesaria para lograr el nivel de competitividad deseado¹⁰.

Entre los establecimientos maquiladores extranjeros hay un claro predominio del capital norteamericano (87,4 %), así mismo dentro de las subsidiarias de capital extranjero (87,7 %). Habría que agregar que dentro del predominio del capital norteamericano es mayor entre mayor es el tamaño del establecimiento, asimismo entre las maquilas de Canadá, Alemania, Francia, Reino Unido, Japón, Suiza, que conforman el grupo principal de países maquiladores en México se concentran más en los establecimientos grandes. Si el parámetro para medir la importancia del país de origen es el porcentaje de capital invertido no queda duda, que el país más importante es Estados Unidos, tanto en el capital total extranjero, y a su vez apabulla en el capital total de la maquila, pero también en lo que aquel representa en el capital de las que son subsidiarias extranjeras.

Para 1999, la maquila seguía siendo un sector netamente exportador (73,5 % del total de los ingresos fueron por exportación) y la parte de las ventas en el mercado nacional fué sumamente pequeño (2 %), en cambio siguen en segundo lugar los ingresos por subcontratación por maquilar a otro establecimiento o bien darles servicios de reparación y mantenimiento, de estos rubros el más importante es el de ingresos por maquilarle a otro. Es decir, una parte de las maquilas de exportación a su vez son maquilas en el sentido tradicional ibérico, establecimientos que realizan

en sus propias instalaciones, parte de la transformación para otros establecimientos, que no tienen el significado estricto del encadenamiento productivo, para la exportación, porque una parte importante de la maquila que hacen para otros no es para exportación².

El Programa de Maquila tiene cuatro modalidades:

1. Operaciones de Maquila Cien por Ciento para la Exportación.
2. Operaciones por Capacidad Ociosa.
3. Operaciones de Servicios.
4. Operaciones con Programas de Albergue.

Maquila Cien por Ciento para la Exportación.

Es la empresa o persona moral sea quien le es aprobado un Programa de Operación de Maquila y exporte la totalidad de su producción, sin perjuicio de lo previsto en el Decreto para el Fomento y Operación de la Industria Maquiladora de Exportación y sus Reformas.

Maquila por Capacidad Ociosa

Es la persona moral, que establecida y orientada a la producción para el mercado nacional le es aprobado un programa de maquila para la exportación, en términos del Decreto para el Fomento y Operación de la Industria Maquiladora de Exportación y sus Reformas.

Maquila de Servicios

Es la persona moral que en los términos del Decreto para el Fomento y Operación de la Industria Maquiladora de Exportación y sus Reformas, le es aprobado un programa de operación de maquila, y cuya actividad sea la de realizar servicios que tengan como finalidad la exportación o apoyar a ésta respecto de empresas maquiladoras.

Maquila con Programa de Albergue

Es la persona moral que en los términos del Decreto para el Fomento y Operación de la Industria Maquiladora de Exportación y sus Reformas, le sea aprobado un proyecto de exportación, y a la cual las empresas extranjeras le facilitan la tecnología y el material productivo, sin que estas últimas operen directamente dichos proyectos.

Sub-maquila

Son los procesos complementarios industriales o de servicio destinados a la transformación, elaboración o reparación de la actividad, objeto del programa, realizados por personas distintas al titular del mismo, en términos del Decreto para el Fomento y Operación de la Industria Maquiladora de Exportación y sus Reformas. Esta submaquila puede ser llevada a cabo entre maquiladoras acogidas al Decreto y sus Reformas, o también entre una de éstas y una empresa sin programa⁹.

1.2. Justificación del tema.

El proceso de maquila en la Industria Farmacéutica ha sido desarrollado principalmente para:

- Reducir los costos de operación.
- Desarrollar procesos que requieren menos automatización para la obtención del producto terminado. Procesos altamente manuales.
- Obtención de productos locales, que requieren de tecnología no existente con el fabricante de origen.

- Obtención de productos que requieren de instalaciones independientes, tales como hormonales, β -lactámicos, inmunosupresores, entre otros.
- Capacidad excedida en los centros de costos del fabricante de origen. Requieren producción externa para abastecer la demanda.

La fabricación total o parcial que se lleva a cabo de forma externa a través de un servicio de maquila, debe asegurar la confiabilidad y calidad del producto obtenido. El laboratorio de origen que contrata el servicio, deberá llevar a cabo una adecuada selección para tener el control del producto terminado y así asegurar la continuidad del negocio. *La calidad del producto será responsabilidad del titular del registro*¹⁴, por tal motivo el desarrollo del maquilador y seguimiento es de vital importancia.

La normatividad actual aplicable para la Industria Farmacéutica establece los parámetros para una compañía que tenga este giro cumpla los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura, sin embargo, queda pendiente profundizar en el tema de los procesos de maquila que puede requerir un laboratorio farmacéutico. El presente trabajo nos auxiliará a detectar los puntos que deben ser contemplados antes del inicio de un proceso de maquila y los requerimientos para dar por finalizada la relación laboral que pueda establecerse.

1. Objetivos

1.1. Objetivo General.

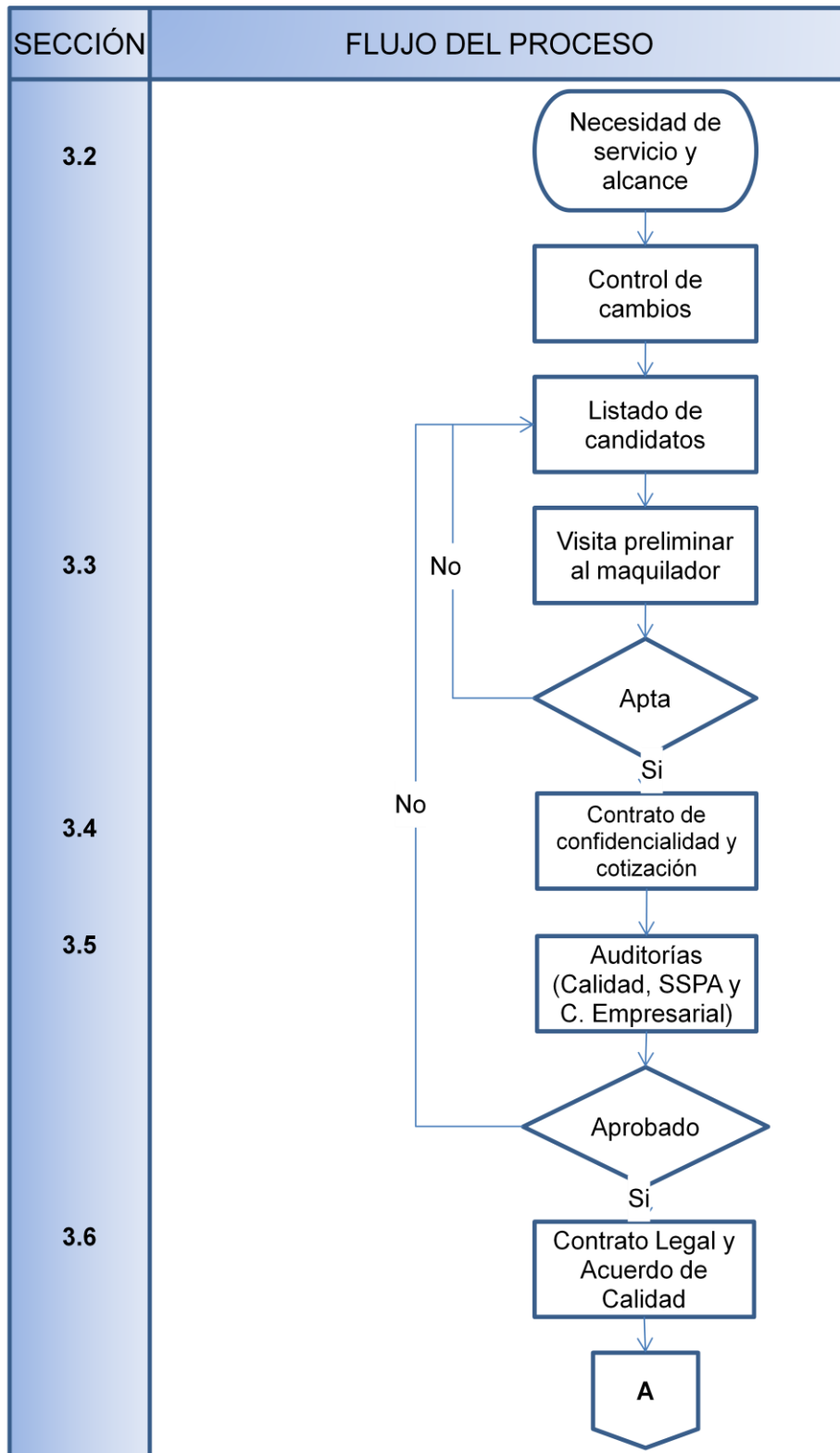
Desarrollar una guía para implementar procesos de maquila de productos farmacéuticos que cumplan con las Buenas Prácticas de Fabricación, en base a la normatividad vigente. Con la finalidad de que el estudiante de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo y otros profesionistas involucrados en este campo pueda aplicarlo.

1.2. Objetivos Particulares.

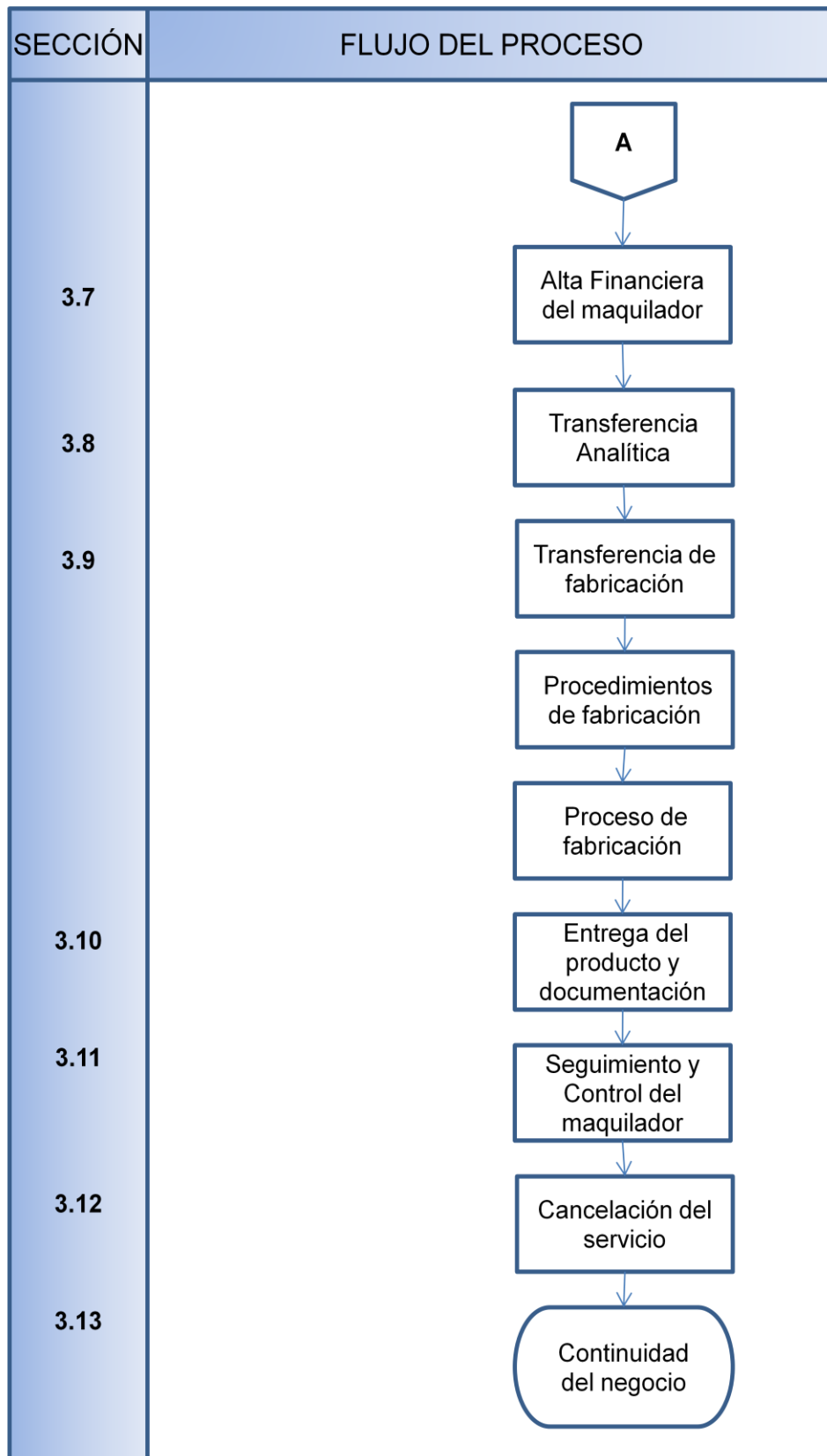
- Describir los requerimientos mínimos necesarios para desarrollar las bases de trabajo entre una empresa farmacéutica y un maquilador que pueda trabajar un proceso completo de fabricación de un medicamento o desarrollar una fase de producción o acondicionamiento en envase primario y/o secundario.
- Establecer las bases de trabajo, con los maquiladores, para asegurar el buen desempeño y la calidad de los productos involucrados. Considerando que el dueño del registro es el responsable de la calidad del producto.
- Definir los parámetros de seguimiento para el control del proceso durante el ciclo de la relación entre el cliente y el maquilador.
- Definir las condiciones que pueden dar lugar a la cancelación de la relación laboral entre el cliente y el maquilador.

1. Selección de maquiladores.

1.1. Resumen de proceso (Diagrama de flujo)



Continuación...(Diagrama de flujo)



1.2. Detección de la necesidad de servicio y alcance requerido.

Antes de iniciar la búsqueda del maquilador, el fabricante de origen o “cliente” deberá definir claramente la necesidad que requiere cubrir y el alcance del proceso, esto es:

- Producción y/o acondicionamiento.
- Producción. Deberá definirse el alcance de los análisis involucrados (microbiológicos y químicos).
- Si se trata de acondicionamiento, deberá definirse si el proceso requerido involucra acondicionamiento en envase primario (producto expuesto) y/o acondicionamiento en envase secundario. Alcance de los análisis involucrados.
- Forma farmacéutica. Esto ayudará en la búsqueda de los maquiladores indicados.
- Formatos.

Este punto es relevante para evaluar si las características del producto del “cliente” pueden ser adaptadas a la tecnología con la que cuenta el maquilador, o si es necesaria una inversión.

Inyectables (tamaño de la ampollita, forma o parenterales de gran volumen)

Líquidos (tipo de frasco, material, volumen)

Tabletas (tamaño, forma, material del blister requerido-número de tabletas por blister, frasco)

Supositorios (Tamaño, material del blister)

Cremas / Ungüentos (tipo de tubo, material, volumen)

Acondicionamiento en envase secundario (dimensiones de estuches, cajas colectivas)

- Tamaño de lote. Obtenga el dato, para determinar en la búsqueda si los candidatos a maquilar cuentan con las dimensiones de equipo requeridas para el proceso.
- Volumen de producción requerido: mensual y anual

Una vez que se tenga claramente definido el objetivo y alcance que se pretende maquilar, el “cliente” podrá iniciar la búsqueda del o los maquiladores. Esta podrá ser a través de internet, consultando el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM, o por recomendación de otros laboratorios.

Realice una lista con los laboratorios de interés en donde incluya: el nombre de la empresa, la persona de contacto, el teléfono y de ser posible su dirección electrónica. De la lista, descarte aquellos laboratorios que no puedan cubrir el alcance que requiera y que no cuenten con Licencia Sanitaria. Establezca en conjunto con el maquilador candidato una visita preliminar con los laboratorios de interés.

Previo a continuar la transferencia del proceso de fabricación (producción y/o acondicionamiento) es necesario elaborar un Control de Cambios de acuerdo al PNO’s correspondiente. En este deberá detallarse el alcance del proyecto y los productos involucrados. Esto servirá de guía para definir todos los procesos que puedan ser implicados, tal como, afectación al registro del producto, elaboración de lotes piloto, etc.

1.3. Visita preliminar.

Es recomendable que antes de llevar a cabo un trabajo más detallado con los maquiladores propuestos, realice una visita preliminar a sus instalaciones.

Previo a la visita realice una lista de verificación en la que deberá incluir:

- Verificación de la Licencia Sanitaria o Aviso de Funcionamiento (según aplique).
- Aviso del Responsable Sanitario

- Organigrama. El documento deberá estar actualizado y se deberá observar que los responsables del área de Calidad y de Producción de la más alta jerarquía no reporten uno a otro¹³.
- Instalaciones. Verifique que cuenten con las áreas requeridas para llevar a cabo el proceso que pretende contratar (área de fabricación, laboratorios, etc.). Evalúe las condiciones de los acabados.
- Almacén. Verifique que las dimensiones son óptimas para el producto o los productos a trabajar.
- Uniforme. Observe si el personal que labora dentro de la planta cuenta con el uniforme requerido para las áreas de trabajo.
- Orden y limpieza en todas las áreas.
- Sistema de seguridad. Verifique que exista un sistema implementado (puertas de emergencia, ruta de evacuación, extintores e hidrantes, entre otros).
- Ingreso de personal y materiales. La construcción debe tener un diseño que asegure el acceso controlado del personal a las áreas de almacenamiento, producción, acondicionamiento y control de calidad y éstas no deben ser usadas como vía de paso para el personal y materiales¹⁴.
- Condiciones de contratación. Pregunte acerca de las condiciones que tienen para llevar a cabo la contratación de personal (menores de edad, protección social, salarios de acuerdo a la ley).
- Requerimientos especiales. Incluya dentro del cuestionario, información adicional que requiera en el servicio, tales como transporte, disposición de desechos, etc.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la visita en campo, evalúe si la compañía en cuestión podrá pasar al siguiente paso, o es descartada.

1.4. Contrato de confidencialidad y cotización.

Es común que para que los maquiladores puedan establecer una cotización, requieran de datos más específicos del producto a trabajar o incluso muestras de materiales. Especialmente si se tratan de procesos de producción o acondicionamiento en envase primario. En esta fase el maquilador deberá evaluar la factibilidad del proceso.

Con la finalidad de lograr obtener la cotización del servicio por parte del maquilador y por otro lado salvaguardar los derechos de propiedad del producto en cuestión del "cliente"; es conveniente establecer un contrato de confidencialidad.

El contrato de confidencialidad deberá incluir detalles de los documentos técnicos que pretenden compartir entre los dos establecimientos, así como los derechos y obligaciones a las que se comprometen. En dicho documento se deberá describir el nombre completo de las compañías que establecen el acuerdo, el o los nombres de los apoderados legales de cada compañía así como los datos de la dirección fiscal dada de alta en la Secretaría de Economía.

En el documento incluir también la penalización que se defina en caso de violar alguno de los acuerdos. Se deberá aclarar en el documento, el uso que le dará a la información del "cliente" y manejar bajo estricta vigilancia de confidencialidad.

Establecer en el documento que la información compartida deberá ser devuelta en caso de que el proceso de maquila no se concrete.

El contrato de confidencialidad deberá ser elaborado por el área Jurídica del "cliente", tomando en consideración las observaciones vertidas por el maquilador. Se recomienda firmar por lo menos 2 originales, aclarando en el documento en número de originales existentes, con la finalidad de permitir que cada compañía salvaguarde un original en sus instalaciones.

Elaborar una lista de los laboratorios que cotizaron el servicio, en esta incluir el alcance del proceso cotizado. Envíe este documento a revisión de la Gerencia de Compras quien debe aprobar los costos y a la Gerencia de Producción; esto es con la finalidad de evaluar cual el o los laboratorios seleccionados para la siguiente fase. Si el proceso que se pretende maquilar incluye fases de producción, considere que será necesario llevar a cabo la fabricación de lotes piloto, de tal manera que la cotización para este caso deberá incluir lotes piloto y lotes industriales.

Es conveniente tener por lo menos 2 maquiladores al final del proceso, con la finalidad de asegurar el abastecimiento del o los productos.

1.5. Auditorías (Calidad / Salud, Seguridad y Protección Ambiental / Civismo Empresarial).

El “cliente” deberá llevar a cabo una reunión con el área de Calidad; Higiene y Seguridad; y Recursos Humanos (o al área que compete la evaluación de Civismo Empresarial) para darles a conocer el proyecto y el alcance del mismo. Esta reunión podrá llevarse a cabo como seguimiento a la reunión inicial del análisis del Control de Cambios sometido previamente, de acuerdo al punto 3.2.

Establecer en conjunto con cada área, las fechas propuestas para llevar a cabo las auditorías. Es recomendable establecer una misma fecha para las tres auditorías con la finalidad de lograr los resultados en un periodo corto de tiempo.

Enviar la fecha o fechas propuestas a cada uno de los maquiladores para definir en conjunto la fecha más viable.

Previo a las auditorías enviar la agenda de trabajo, con la finalidad de facilitar el proceso. Si existe algún cambio a la agenda lleve a cabo una previa negociación con el maquilador. Informe en el documento, el o los nombres de los auditores que estarán durante el proceso.

Informar al maquilador cuales son las guías, normas o políticas en la cual se basa para llevar a cabo el trabajo de las auditorías y el análisis de la información.

Para llevar a cabo la auditoría de Calidad deberá considerar dentro de las guías a la NOM-059-SSA1-2006. Aplicable a partir de Junio 2009 (publicada en el Diario Oficial el 22 de Diciembre de 2008).

Si el producto en cuestión requiere de condiciones especiales, verifique si el maquilador cuenta con ellas (condiciones especiales de almacenamiento como cámara de refrigeración, control y manejo para psicotrópicos y estupefacientes, entre otros).

Para las auditorías, incluir todas las áreas que estarán involucradas con el proceso que se pretende contratar, incluyendo área de recepción, almacén, surtido (si aplica), áreas de producción, acondicionamiento, área de mantenimiento planta, laboratorios analíticos (microbiología, químico, según aplique). Si se requieren procesos de producción, incluya dentro de la inspección el o las áreas donde se llevarán a cabo los lotes piloto, así como los lotes industriales (durante la revisión del Control de Cambios deberá definirse si se requieren o no lotes piloto). Si se pretende que el maquilador realice la adquisición de insumos, verifique el control de proveedores.

Si dentro del alcance del proyecto, fue definido que se requiere que el maquilador realice la disposición de desechos y/o mermas, verifique el sistema implementado con el maquilador. Incluya la verificación de descarga de aguas residuales, así como el programa para la prevención, control y erradicación de fauna nociva.

Si se requiere que el maquilador realice también la disposición de materiales sobrantes, tales como material impreso, verifique el manejo y destrucción de los mismos, así como su documentación. La devolución al almacén de materiales de acondicionamiento e impresos remanentes debe evitarse, ya que ella representa un riesgo¹⁴.

Los auditores que participen en el proceso deben estar previamente calificados demostrando su capacitación y adiestramiento.

Los reportes de auditoría deben ser enviados al o los maquiladores en un plazo no mayor de 10 días hábiles a partir de la fecha de auditoría. En esta se debe indicar la calificación obtenida y las observaciones que deban ser corregidas. La respuesta del maquilador deberá ser obtenida también en un plazo no mayor a 10 días hábiles.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se podrá definir el maquilador o los maquiladores seleccionados (reserve 2 opciones). Considere el resultado en la auditoría y el resultado de la cotización evaluada en el punto 3.4.

1.6. Contrato Legal y Acuerdo de Calidad.

El contrato legal y el acuerdo de calidad serán elaborados por el "cliente", el área Jurídica y de Calidad serán los responsables llevar a cabo este trabajo. Ambos documentos son complementarios y serán validos una vez que sean firmados y aprobados por el "cliente" y el maquilador. Deberán emitirse por lo menos 2 documentos originales, considerando que cada compañía resguarde uno de ellos.

1.6.2. Contrato Legal.

Este documento, es elaborado por el área legal del "cliente". Deberá incluir los datos de cada compañía, su nombre oficial declarado en su alta, el nombre de los apoderados legales, quienes firmarán el documento, la declaración oficial de que son establecimientos legalmente constituidos, así como su dirección fiscal. Se recomienda incluir datos de la Licencia Sanitaria del maquilador otorgada por la Secretaría de Salud, así como los procesos dados de alta.

Incluya en las clausulas las obligaciones a las que se comprometen ambas compañías, en función del contrato de servicio que se pretende otorgar, incluyendo el manejo de la información confidencial y los derechos que tiene sobre esta el "cliente". Declare en el documento el alcance del servicio, el tiempo estimado de entrega del producto una vez que se reciban los insumos o el pedido, de acuerdo a las especificaciones señaladas en el alcance del servicio previamente acordado, el rendimiento mínimo esperado, la cotización del o los productos (previamente aprobada), pago del servicio, manejo en el incremento de precios, penalización por incumplimiento a las cláusulas, pago del producto en caso de siniestros (insumos, granel, o producto terminado), responsabilidades en casos fortuitos (huelga, sismos, etc.). Incluya como Anexo la lista de productos que se pretende maquilar, así como el plan de producción, si así lo decide, indique que la lista puede ser enunciativa pero no limitativa, con la finalidad de facilitar el proceso de inserción de productos nuevos con el maquilador que tengan características similares a los ya aprobados, sin que sea necesario renovar el contrato.

Indique la fecha de aprobación del documento, así como su vigencia. Indique las condiciones bajo las cuales se pueda celebrar una cancelación anticipada del servicio.

Para la firma del documento, solicite al maquilador copia del alta de los apoderados legales, del registro de la compañía, licencia sanitaria y el aviso del responsable sanitario.

Incluya como anexo al contrato, el Acuerdo de Calidad.

1.6.3. Acuerdo de Calidad.

Es el documento que incluye todos los datos técnicos del producto, especificaciones (insumos, granel, producto terminado, según aplique), características de almacenamiento, condiciones de transporte (si este proceso es incluido en el servicio), tamaños de lote, rendimientos, documentos para avalar su aprobación, etc. En este se debe incluir las obligaciones a las que se comprometen ambas compañías en cuestiones de calidad del producto.

Se incluye una sección más detallada del Acuerdo de Calidad debido a que la elaboración de este documento estaría en manos normalmente de un Q.F.B. o un especialista del área técnica.

El contenido del Acuerdo de Calidad puede variar, de acuerdo al alcance del servicio que se pretende contratar. Algunos de los puntos que se pueden considerar, bajo un esquema de proceso completo (compra de algunos insumos, aprobación de los mismos, producción, acondicionamiento, análisis de producto terminado, transporte al almacén del “cliente”), son:

I. ALCANCE DEL ACUERDO.

Describir brevemente el contenido del documento y su organización.

Declarar en esta sección, el compromiso que adquiere el maquilador en el cumplimiento de la NOM-059-SSA1-2006 (vea referencia 14).

II. DISPOSICIONES GENERALES (ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD)

A. SERVICIOS QUE EL “MAQUILADOR” PROPORCIONARÁ AL “CLIENTE”

Incluir una descripción de los servicios que el maquilador proporcionará al cliente, así como el detalle en que se considerará el inicio del proceso, tal como la entrega del pedido y la negociación de la fecha de fabricación (producción y/o acondicionamiento).

B. PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN (PRODUCCIÓN Y/O ACONDICIONAMIENTO) Y ESPECIFICACIONES.

Indicar los términos en que se hará entrega del o los procedimientos de producción y/o acondicionamiento, así como su aprobación y seguimiento durante el proceso. En esta se definirá también la supervisión que llevará a cabo el “cliente” en cada uno de los procesos que así lo considere, teniendo la libertad de definir los lotes a evaluar. En esta sección señale también en que apéndice del Acuerdo se podrán consultar los tamaños de lote y rendimientos aprobados.

Se deberá indicar los términos para el seguimiento de las metodologías analíticas y las especificaciones que se incluyan en un apéndice del acuerdo de calidad (insumos, granel, producto semiterminado o producto terminado, según aplique el alcance del proceso de maquila a contratar).

C. INSPECCIONES Y AUDITORIAS

Señalar los términos para la primera auditoría y el programa para las auditorías subsecuentes, señalando los plazos de vigencia que tienen. En esta sección se podrá señalar los plazos para la entrega del reporte de auditoría por parte del “cliente” y el plan de acción del maquilador.

Indicar los términos negociados para la recepción de auditorías de entidades gubernamentales sobre los procesos maquilados del “cliente”.

D. REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO

Señalar los términos de responsabilidad que tiene el “cliente” sobre este proceso, y el apoyo que puede llegar a requerir del maquilador.

E. SUBCONTRATACIÓN

Indicar la política del “cliente” para la contratación de servicios externos.

F. VALIDACIÓN.

Señalar el sistema de validación esperado por el cliente en cuanto a:

- ✓ Validación de los procesos.
- ✓ Validación de limpieza

- ✓ Validación de métodos analíticos (propios de insumos del maquilador que llegarán a ser utilizados en o los productos a trabajar para el “cliente”).
- ✓ Calificación de equipos
- ✓ Calificación de sistemas de cómputo
- ✓ Calibración de instrumentos
- ✓ Entrenamiento y calificación de personal

Para la validación de proceso, señalar las características del análisis de riesgo que deberá generarse y las responsabilidades de ambos establecimientos.

G. MANEJO DE CAMBIOS Y APROBACIÓN.

Señalar las políticas para el manejo y aprobación de controles de cambio; definiendo los cambios a considerar previa evaluación.

H. INFLUENCIA EN LA CALIDAD POR MATERIALES EXTRAÑOS.

Establecer las políticas de información para evitar riesgos potenciales de contaminación por compuestos críticos que se pretendan introducir a las líneas de producción, tales como antibióticos β -lactámicos, hormonas, preparaciones biológicas o citostáticas de microorganismos vivos.

Si la maquila considera un producto que requiera instalaciones separadas, deberá ser plasmado a lo largo del documento, evitando mezclas de productos críticos.

I. DESVIACIONES, ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS.

Describir los criterios para el manejo de desviaciones/fallas en la aprobación del producto. Señale los criterios para informar oportunamente el hallazgo que puede afectar la calidad del producto.

J. PRODUCTOS DEFECTIVOS

Definir claramente los criterios para considerar un producto defectivo de acuerdo a especificaciones, seguimiento a los procedimientos de producción y/o acondicionamiento, conflicto con desviaciones señaladas.

K. RECOLECCIÓN DE PRODUCTO (RECALL).

Establecer los criterios para manejar una situación potencial de recall. Aunque el “cliente” será el responsable de la acción, defina los criterios para solicitar información que fuera necesaria.

III. MATERIAS PRIMAS Y SUSTANCIA ACTIVA

A. ABASTECIMIENTO.

Si el maquilador será quien adquiera los insumos ya sea uno o más. Describir los términos bajo los cuales serán adquiridos, incluyendo un apéndice en donde se especifiquen los proveedores que se encuentren aprobados, calificados o certificados; para cada uno de los insumos, a la firma del presente documento.

Señalar los criterios para el cambio de un proveedor.

Indicar también las condiciones bajo las cuales el maquilador podrá recibir insumos que sean abastecidos directamente por el “cliente”.

B. MUESTREO.

Aclarar que el muestreo deberá efectuarse de acuerdo a los planes previamente revisando y aprobados (considerando que los proveedores de insumos están calificados).

Describir la política para la conservación de muestras de retención y el tamaño de las mismas, aplicable sólo a los insumos directamente suministrados por el maquilador.

C. ANALISIS Y LIBERACIÓN.

Señalar las condiciones bajo las cuales los insumos podrán ser integrados al proceso de producción. Indique el apéndice en donde quedarán descritas las especificaciones de cada uno de los insumos, bajo los cuales deberán ser aprobados para su uso.

D. ALMACENAMIENTO.

Señalar las condiciones bajo las cuales deberán ser almacenados los insumos y/o granel, o en su defecto indique el apéndice en donde se podrá ubicar esta información.

IV. MATERIALES DE EMPAQUE

A. APROBACIÓN ARTES.

Si el maquilador lleva a cabo la compra de estos insumos (materiales de empaque), describir la responsabilidad del maquilador para el envío de los planos mecánicos y la responsabilidad del "cliente" para el desarrollo de las artes con los textos autorizados (diseño de las cajas, blisters, etiquetas o lo que aplique). Esto es con la finalidad de asegurar que los materiales estén acordes con los requerimientos técnicos de los equipos de proceso del maquilador.

B. DISEÑO.

Señalar la responsabilidad del "cliente" sobre este proceso.

C. ABASTECIMIENTO.

Al igual que para las materias primas, si el maquilador será quien adquiera los insumos ya sea uno o más. Describir los términos bajo los cuales serán adquiridos, incluyendo un apéndice en donde se especifiquen los proveedores que se encuentren aprobados, calificados o certificados, para cada uno de los insumos, a la firma del presente documento.

Señalar los criterios para el cambio de un proveedor.

Indicar también las condiciones bajo las cuales el maquilador podrá recibir insumos que sean abastecidos directamente por el "cliente".

D. MUESTREO.

Describir el muestreo que se deberá llevar a cabo sobre materiales impresos y no impresos para análisis y muestras de retención. Sólo de los insumos que sean adquiridos por el maquilador.

E. ANÁLISIS Y LIBERACIÓN.

Señalar los criterios bajo los cuales los materiales pueden ser incluidos en el proceso de acondicionamiento. Indique el apéndice en el cual queden descritas las especificaciones de cada uno de los insumos suministrados por el maquilador (envase primario y envases secundarios).

V. FABRICACIÓN DE PRODUCTOS

A. REGISTRO DE LOTES DE FABRICACIÓN.

El responsable para la emisión de la orden de trabajo puede ser el "cliente" o el maquilador, de acuerdo a lo que se haya pactado. Describir en esta sección quien será el responsable de la generación de este documento, considere que este documento controlará el inicio del proceso de producción de cada lote.

Describir la responsabilidad del “cliente” y el maquilador para la elaboración de los procedimientos de producción y/o acondicionamiento, así como las condiciones para la aprobación de los documentos. Aclarar que el proceso no podrá dar inicio hasta la aprobación completa de los documentos. Los documentos tendrán que ser aprobados por los responsables sanitarios de ambos establecimientos.

Indicar la responsabilidad que tiene el maquilador para sujetarse a los documentos aprobados durante el proceso registrando los datos al momento que se desarrolle la actividad, si existiera alguna diferencia indique el manejo de este proceso a través de una desviación.

Incluir también los criterios de supervisión que aplicará el “cliente” en cada uno de los lotes que se maquilen, teniendo libertad de estar presente durante el proceso de fabricación en forma aleatoria entre lotes, previo acuerdo entre ambas empresas. Se recomienda estar presente en los primeros tres lotes para confirmar la transferencia del proceso.

Señalar el requerimiento del catálogo de firmas y siglas; para una identificación correcta de la información.

B. LOTE Y FECHA DE CADUCIDAD.

Previo a llevar a cabo cualquier proceso de fabricación (producción y/o acondicionamiento) se deberá definir quién de los dos establecimientos tendrá la responsabilidad de asignar el número de lote. De acuerdo a lo que se establezca, se deberá describir en esta sección. El lote definido deberá ser asentado en la Orden de trabajo que se genere.

Describir también los criterios para la definición de la fecha de caducidad, considere incluir en esta sección el periodo de caducidad aprobado para cada uno de los productos que se pretenden trabajar.

Indicar los criterios para la impresión de la fecha de caducidad, señalando el número de caracteres, y los caracteres a considerar para expresar el mes y el año.

Indicar el porcentaje de caducidad remanente aceptable para la entrega de productos por parte del maquilador.

C. CONTROLES DURANTE EL PROCESO.

Se deberá describir los criterios bajo los cuales se llevarán a cabo los controles del proceso, y los documentos en los cuales se apoyarán (puede ser directamente en los procedimientos de producción y/o acondicionamiento o en PNO's previamente revisados y acordados con el “cliente”).

Aclarar el manejo que se deberá llevar a cabo en caso de detección de alguna desviación.

D. REPROCESO O RETRABAJO.

Definir los criterios en donde se declare si se permiten o no el reproceso, o pasos adicionales al proceso normal de fabricación. Si se permite, aclare las condiciones bajo las cuales se debe informar previo a una acción.

Establecer como prerrequisito la emisión del Aviso de Desviación de acuerdo a II.I. Considere el apego a la NOM-059-SSA1-2006 durante el análisis de la desviación.

E. EXPEDIENTE DE PRODUCTO.

Describir los documentos que deberá de contener el expediente de cada producto, si los procesos de maquila aprobados son diferentes entre uno y otro. Describir en esta sección, o en su defecto señale el apéndice en donde se describa a detalle la lista de documentos que conformen el expediente.

El expediente debe cumplir las Buenas Prácticas de Fabricación descritas en la NOM-059-SSA1-2006, ver referencia 14. El expediente que entregue el maquilador deberá incluir tanto la información de fabricación (producción y/o acondicionamiento) según sea el

alcance del proceso contratado, los documentos de surtido de cada uno de los insumos, despeje y liberación de áreas, registros de los controles en proceso, control de mermas, conciliación de materiales, muestras de materiales de empaque impresos, etiquetas de identificación de equipos (equipo limpio y equipo sucio), certificados analíticos, el reporte de investigación de desviaciones si este aplica, el control de cambios si este aplica, la orden de trabajo que se genere, etc.

F. REVISIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN DEL EXPEDIENTE DE PRODUCTO.

Describir las condiciones del maquilador bajo las cuales se deberá revisar el expediente del producto para su aprobación y el personal responsable de la actividad. Esto deberá ser previo al envío del producto con el “cliente”. Si se genera una desviación, se deberá incluir el reporte previamente cerrado, si también se genera un control de cambios que afectara al lote en cuestión, deberá incorporarse el informe final de este.

Se deberá incluir las características de revisión del expediente por parte del “cliente” y el personal responsable de dicha actividad.

G. EMPAQUE PARA ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE.

Describir las condiciones para el almacenamiento del granel y/o producto terminado, esperado como resultado del proceso de maquila, o en su defecto señale el apéndice en donde se ubicará esta información.

Si el transporte forma parte del servicio que será proporcionado por el maquilador, señalar las condiciones en que se deberán encontrar los vehículos y las restricciones de uso compartido, de acuerdo a lo señalado en el Artículo 17 del Reglamento de insumos para la Salud (vea referencia 15).

Señalar bajo que términos se llevará a cabo el envío del producto y la documentación.

H. ENTREGA DE PRODUCTO.

Señalar las condiciones bajo las cuales se considerará una orden de proceso en firme, estas deberán ser respaldadas en todo momento mediante una solicitud por escrito.

Confirmar el plazo para la entrega del producto, una vez que la orden se fincó.

VI. ANÁLISIS DE PRODUCTOS

A. TRANSFERENCIA DE MÉTODO ANALÍTICO.

Describir cuando los métodos de prueba requieran ser transferidos, si es así, el “cliente” conducirá una transferencia formal, de acuerdo a los PNO’s.

La transferencia puede ser aplicable cuando:

- ✓ El proceso contratado involucre una fase de producción, en donde la metodología analítica no sea de farmacopea.
- ✓ Cuando se trate de un proceso de acondicionamiento en envase primario en donde se incluyan pruebas microbiológicas no sea de farmacopea.

B. ESTÁNDAR DE REFERENCIA.

De acuerdo al alcance del proceso y la cotización; describir si el “cliente” o el maquilador proporcionarán el estándar de referencia. Usualmente lo proporciona el “cliente”.

C. ANÁLISIS DE PRODUCTO.

Definir la responsabilidad de análisis del maquilador, si el proceso contratado involucra un proceso de producción. En el expediente del producto se deberá incluir el certificado correspondiente.

En caso de existir discrepancia entre los resultados obtenidos por el maquilador y los obtenidos por el "cliente"; establecer los criterios para un análisis por tercería para confirmar el resultado.

Si el proceso contratado involucra una fase de acondicionamiento en empaque primario, definir los criterios para el análisis microbiológico.

D. RESGUARDO DE MUESTRAS Y DOCUMENTACIÓN.

Definir los criterios para el almacenamiento de muestras de retención de insumos (si algunos son adquiridos por el maquilador), de granel o de producto terminado. En esta se deben especificar:

- ✓ Cantidad de muestra.
- ✓ Condiciones de almacenamiento.
- ✓ Tiempo de retención.

Especificar el periodo en que deberá ser almacenado el expediente de cada producto (el original que deberá ser resguardado por el "cliente" y las copias del expediente conservadas por el maquilador).

VII. LIBERACIÓN DEL PRODUCTO

A. LIBERACIÓN PARA ENVÍO-PREREQUISITOS.

Describir en que condiciones se llevará a cabo la autorización para el envío del producto (concluidos los análisis, la revisión de expediente y la confirmación de conformidad a las BPF).

B. ENVÍO DEL PRODUCTO EN CUARENTENA.

Definir los criterios bajo los cuales el maquilador podrá autorizar la salida del producto en cuarentena y los cuidados de identificación que se deberán llevar a cabo.

Describir el compromiso de retención del producto hasta la autorización formal de aprobación de ambas compañías.

C. LIBERACIÓN DE PRODUCTO AL MERCADO.

Describir los criterios bajo los cuales el "cliente", responsable de la calidad del producto, dictaminará el fallo del producto para su liberación al mercado.

Indicar los criterios de muestreo que se aplicarán al producto, una vez que se encuentren en las instalaciones del "cliente". Tablas ANSI.

VIII. SEGURIDAD DEL PRODUCTO.

A. MATERIAL DE DESECHO.

Describir las condiciones bajo las cuales deberán ser destruidos los desechos generados durante la fabricación evitando problemas ambientales. Especificar el resguardo de la documentación para revisión en caso de requerirlo.

Definir los criterios de destrucción o incineración del producto o materiales de empaque (obsoletos y rechazados). Si se trata de productos antineoplásicos, hormonas, betalactámicos, cefalosporínicos, inmunodepresores, hemoderivados, biológicos virales y biológicos microbianos, indique las condiciones para su manejo.

IX. VIGILANCIA POST MARKETING

A. ANÁLISIS DE ESTABILIDAD.

Establecer los criterios y responsabilidades en los cuales se lleven a cabo los estudios de estabilidad, de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de Fármacos y Medicamentos”. Generalmente la responsabilidad corre a cargo del “cliente”.

Si el proyecto involucra un proceso de producción y/o algún cambio de envase primario; los estudios de estabilidad serán efectuados en los primeros lotes de que sean procesados por el maquilador. Se recomienda que en esta etapa se incluya el estudio de estabilidad de granel en su envase para determinar el tiempo máximo permitido para mantener el producto en esta condición, antes de su etapa de acondicionamiento. Describa los lotes y el alcance que tendrá el o los estudios de estabilidad.

Definir los criterios bajo los cuales se requiera una investigación y el soporte que pueda ser requerido por parte del maquilador.

B. QUEJAS.

Establecer la responsabilidad del “cliente” para el manejo de las quejas provenientes del mercado. Incluya el apoyo de quejas técnicas por parte del maquilador para complementar la investigación.

C. REPORTE DE EFECTOS ADVERSOS.

Establecer la responsabilidad del “cliente” para el manejo de reportes adversos.

X. ASPECTOS REGULATORIOS

Establecer los criterios regulatorios previos al proceso de cualquier lote de producto, tal como el trámite de Aviso de Maquila. Defina el tiempo máximo permitido para llevar a cabo este proceso de acuerdo al artículo 203 de la Ley General de Salud (vea referencia 16).

Cuando el maquilador sea declarado durante el registro del medicamento con la COFEPRIS, este trámite podrá ser omitido, pero deberá declararse la situación del producto en este apartado.

XI. PLAZO Y EXPIRACIÓN DEL ACUERDO DE CALIDAD

Describir en esta sección las condiciones en las cuales entrará en vigor dicho documento, regularmente es cuando el documento ha sido firmado por ambos sitios y el contrato legal ha sido aprobado.

XII. APÉNDICES

Describir todos los apéndices que integran al Acuerdo de Calidad, incluyendo el título de cada uno que deberá estar relacionado con su contenido.

Incluya en la portada del documento la relación existente entre el Contrato Legal y el Acuerdo de Calidad, generalmente esta última forma un anexo del Contrato. Defina la fecha de vigencia del Contrato.

En la portada incluya la razón social del “cliente” y la razón social del maquilador.

Se recomiende que el documento tenga una paginación independiente al Contrato Legal, en la paginación incluya en número de páginas con relación a las páginas totales, esto evitará la pérdida de alguna.

El documento deberá ser aprobado por el personal involucrado del área de calidad, de producción y del área de logística si a esta área pertenece la coordinación del almacén, de no ser así, incluya la aprobación de la persona responsable de esta sección. Las firmas requeridas pueden ser de los Gerentes de cada área y si así lo deciden del personal involucrado en la definición del Acuerdo,

tales como los Jefes de departamento. Por seguridad en la integridad del documento, firme o incluya su rúbrica en cada una de las páginas que lo componen, independiente a la sección de firmas.

En el Anexo 1 se incluyen datos de la normatividad mexicana que debe contemplar el proceso de maquila (vea punto 3.14). Algunos puntos contemplados en la normatividad, formarán parte de las especificaciones del Acuerdo de Calidad, cuando así es, en el punto se señala en número romano la sección del Acuerdo en donde queda incluido y la letra, con la intención que usted pueda verificar que cumple lo señalado por las autoridades sanitarias.

1.7. Alta del maquilador en el sistema.

Una vez que el maquilador ha sido aprobado, solicite los documentos financieros necesarios para dar de alta al maquilador, tal como RFC de la compañía, comprobante del domicilio fiscal, datos de la cuanta de depósito, etc. Esta información deberá ser entregada al área de Tesorería para la activación del nuevo proveedor de servicio.

Si es factible, la aprobación del maquilador en sistema debe ser avalada por el personal de Calidad. Esto es con la finalidad de evitar que algún proceso sea aprobado por error. La activación o desactivación del proveedor estará controlada por el área de Calidad, ya que estará sujeta a los hallazgos de las auditorías.

1.8. Transferencia Analítica.

La transferencia tecnológica de la metodología analítica y de producción es un prerrequisito de la validación y debe estar debidamente documentada.

La metodología analítica a transferir debe estar validada, previo a la transferencia. Esta responsabilidad estará a cargo del “cliente”. Para llevar a cabo el proceso, se deberá elaborar el protocolo de prueba y al final del proceso deberá ser aprobado el reporte de transferencia (por el “cliente” y el maquilador”).

El protocolo tiene que indicar al menos el procedimiento a seguir y los criterios de aceptación para cada prueba. La prueba entre el “cliente” y el maquilador deberán de correr en paralelo utilizando una muestra con las mismas características (de un lote previamente producido por el “cliente”), deberá asegurarse el tiempo de la muestra y las condiciones de transporte deberán ser controladas, todo esto con el fin de comparar una adecuada comparación de resultados.

Se recomienda que el personal especializado en la técnica analítica de soporte al personal del maquilador que llevará a cabo el análisis.

1.9. Procesos Industriales.

Con la finalidad de asegurar el inicio del proceso, deberá llevarse a cabo una transferencia de proceso, en la cual deberán analizarse la correspondencia de los equipos utilizados en el proceso de producción original y los equipos instalados con el maquilador. Si se definió que son requeridos lotes piloto, deberá evaluarse los equipos en donde se llevará a cabo la producción de prueba y los lotes industriales. Esta evaluación deberá estar respaldada por un reporte completo en donde se confirme la factibilidad del proceso, dicho reporte deberá ser aprobado por el “cliente” previo al inicio de fabricación. El reporte deberá incluir un análisis de riesgo del proceso incluyendo la verificación de los controles en proceso que serán aplicados a los productos a trabajar.

Cuando el proceso de maquila involucre etapas de producción y/o acondicionamiento de envase primario, asegúrese que la validación de limpieza implementada con el maquilador considerando el “peor caso” cubre las características del nuevo o nuevos producto(s) que serán introducidos con la maquila. De no ser así, esta tendrá que ser evaluada previo al proceso.

La responsabilidad para la elaboración de los procedimientos de producción y/o acondicionamiento estarán a cargo del “cliente”, estos deberán considerar los detalles técnicos de los equipos del

maquilador. La aprobación final de estos documentos deberán incluir la firma de quien los elabora y aprueba; así como de los Responsables Sanitarios de ambos establecimientos.

Se recomienda que en los procedimientos de producción y/o acondicionamiento se incluya:

- Nombre del producto y su codificación
- Número de orden de trabajo
- Lote
- Fecha de caducidad
- Tamaño de lote
- Rendimiento
- Versión del documento
- Histórico de cambios al documento.
- Incluya una sección de buenas prácticas de documentación, para el correcto llenado del procedimiento, tal como cancelar espacios en blanco, características para la corrección de un dato erróneo, o señale el PNO's propio del maquilador en donde se señalen estas prácticas.

- Lista de insumos, de acuerdo a la fórmula cuali/cuanti declarada en el registro por unidad y las cantidades de acuerdo al tamaño del lote de producción. Incluya en esta sección condiciones especiales que requiera algún material o compensaciones por humedad o potencia, según aplique. En el caso de procesos de acondicionamiento incluya la lista de los insumos correspondientes para el empaque, declarando las cantidades teóricas y los espacios correspondientes para el registro de las cantidades reales. Deberá contener espacio suficiente para descargar las cantidades reales obtenidas en esta etapa.

Esta sección deberá incluir firmas de aprobación de la supervisión o de personal autorizado.

- Indique las condiciones de uniforme que se requieren y los elementos de seguridad que deben portar los operadores.
- Indique las condiciones de seguridad que deben de seguirse en el manejo de cada uno de los equipos. Tales como guardas de seguridad, etc.
- Condiciones requeridas para el despeje del área previo al proceso y verificación de condiciones de arranque tal como verificación de presiones diferenciales, temperatura, humedad, de acuerdo a los requerimientos de cada producto. Esta sección deberá de aparecer por cada cambio de área. Incluya las firmas de autorización.
- Señale las condiciones de identificación que deberá manejarse en cada una de las áreas a utilizar, así como la identificación de accesorios, tales como cuñetes charolas, o incluso líneas en donde se transfiera algún producto o insumo, etc.
- Indique en una lista los equipos que intervienen en el proceso en donde se señale el nombre del equipo y la marca.
- Indique en una lista los accesorios requeridos para el proceso.
- Indique claramente y en lenguaje sencillo los pasos del proceso de producción y/o acondicionamiento. Cuando requiera establecer datos de algún control tal como registros de temperatura, presión, etc., establezca en el documento los rangos autorizados. Incluya el espacio para el registro de firmas de quien lleva a cabo el proceso y quien supervisa. Considere la firma del supervisor en los puntos clave del proceso de acuerdo al análisis de riesgo que se haya definido para cada caso. Si existen accesorios que deban ser verificados previo al proceso y al final del mismo (tales como tamices, inspección de matrices y punzones, filtros de membrana, etc.), declare esto conforme sea el flujo del proceso.
- Controles de proceso.

- Informe en esta sección que se incorporen los resultados de las pruebas y análisis realizados durante el proceso, deberán de registrarse o anexarse en el procedimiento de producción.
- Incluya una sección en donde se de la aprobación de la impresión de datos variables en los materiales de acondicionamiento, tales como lote y fecha de caducidad. Incluya una sección para las muestras en donde se demuestre la aprobación de arranque.
- Incluya una sección para llevar a cabo la conciliación de materiales de acondicionamiento.
- Rendimiento teórico y rendimiento real.

Una vez que el documento haya sido revisado por ambos sitios, deberá ser aprobado.

El original del documento deberá ser salvaguardado en las instalaciones del “cliente”, el maquilador deberá conservar una copia fiel de todos los documentos que integren el expediente. Cualquier diferencia encontrada entre el procedimiento de fabricación y/o acondicionamiento con el proceso de fabricación se considera una desviación al proceso, de manera que es necesario que los documentos sean revisados a detalle. Sólo se permitirán diferencias en los dos primeros lotes de proceso, debido a que es la etapa de ajuste y definición de los parámetros.

Cuando se determine la necesidad de llevar a cabo la producción de lotes piloto, considere que en estos se establecerán los parámetros de producción y la validación de proceso se llevará a cabo con los tres primeros lotes industriales. Se recomienda que los tres primeros lotes no sean fabricados en campaña, esto es con la finalidad de asegurar que se confirmen resultados aprobatorios especialmente del primer producto. Si durante el proceso no se detecta ninguna falla, y los resultados fueron satisfactorios, se puede evaluar si el segundo y el tercer lote se fabrican de manera consecutiva.

Los estudios de estabilidad que acompañen a los lotes piloto deben cumplir lo especificado en la NOM-073-SSA1-2005 (vea referencia 17). Previo al estudio deberá ser elaborado y aprobado el protocolo correspondiente. Una vez concluido el estudio, un reporte deberá avalar los resultados. Se recomienda que durante esta etapa se determine el periodo máximo de almacenamiento en que el producto se podrá mantener como granel, si el proceso de acondicionado no se puede desarrollar de forma inmediata; esta prueba de estabilidad deberá efectuarse en los contenedores en que se resguardará el granel y deberán establecerse las condiciones de almacenamiento. Los tiempos definidos para cada etapa de proceso deberán ser avalador en los estudios de validación.

El responsable para la emisión de la orden de trabajo (u orden maestra de producción y/o acondicionamiento) puede ser el “cliente” o el maquilador, de acuerdo a lo que se haya pactado. En el documento deberá incluirse:

- Nombre del producto.
- Forma farmacéutica y concentración.
- Clave
- Fecha de caducidad.
- Tamaño de lote.
- Cantidad por unidad de dosificación y cantidad por lote de cada insumo.

Para el manejo de productos que no cumplan especificaciones en cualquiera de sus etapas, deberán ser colocados en retención temporal y deberá emitirse una desviación para establecer si el producto puede ser reacondicionado, recuperado, retrabajado o rechazado. Cuando se autorice a un maquilador llevar a cabo un proceso de reacondicionamiento, retrabajo, recuperación debe emitirse una orden específica para el lote en cuestión asociado a un procedimiento de retrabajo especial que incluya la firma autógrafa en original. En el procedimiento que se genere deberá registrar el código asignado a la desviación para mantener la trazabilidad de los documentos. Se deberá asignar un número de lote diferente al del lote original, lo cual debe ser autorizado por el

responsable sanitario. La recuperación de producto en envase primario sólo está permitida en formas farmacéuticas sólidas.

Los lotes reprocesados o retrabajados deben ser sometidos a análisis de calidad, estudios de estabilidad de acuerdo con la norma correspondiente y la documentación debe demostrar que cumple con las especificaciones del producto original.

Si el proceso que se pretende trabajar en maquila es para exportación, asegúrese de contar con el aval de Calidad del país a donde se importará el producto, y determine en conjunto si es necesario contar con la aprobación del Ministerio de Salud de país en cuestión.

1.10. Entrega del producto y documentación.

Una vez concluido el proceso de fabricación (producción y/o acondicionamiento), el producto deberá mantenerse bajo las condiciones de almacenamiento previamente establecidas en el Acuerdo de Calidad.

El expediente del producto deberá integrar todos los documentos que avalen el proceso, esto incluye los reportes de investigación de la o las desviaciones que se pudieran haber generado, este documento deberá estar previamente cerrado con las acciones correctivas y preventivas que correspondan. Si durante la revisión del expediente por el personal del "cliente", se detectan observaciones, estas deberán aplicarse al original y deberá obtenerse una copia con la corrección aplicada para sustituir la o las páginas de la copia que se mantiene en las instalaciones del maquilador. Si el lote en cuestión está implicado en un Control de Cambios con el maquilador, se deberá incluir la información en el expediente. El expediente deberá ser revisado por personal autorizado para su aprobación, previo a la entrega del producto al "cliente".

En el Acuerdo de Calidad deberá quedar confirmado el manejo de la merma y materiales sobrantes de acondicionamiento, especialmente la destrucción de materiales impresos. El manejo de estos desechos puede ser a través del maquilador, siempre y cuando se demuestre, durante la auditoría, que el proceso implementado en sus instalaciones es confiable. Evitando la emisión de contaminantes y asegurando la confiabilidad del producto (especialmente en el caso de materiales impresos).

La entrega del producto (granel, producto semiterminado o producto terminado), de acuerdo a lo que este definido en el alcance de la maquila, podrá efectuarse en las instalaciones del maquilador o en los almacenes del "cliente", de acuerdo a lo que este estipulado en el Contrato Legal y en el Acuerdo de Calidad. Si la entrega es en las instalaciones del "cliente", la responsabilidad del transporte queda bajo la responsabilidad del maquilador. Las características del transporte deberá respetar lo señalado en el Reglamento de Insumos para la Salud (vea 15) y deberá quedar estipulado en el Acuerdo de Calidad. Si las características del producto requiere condiciones climáticas especiales, tales como refrigeración, deberán ser consideradas y previamente definidas.

Si la entrega del producto está bajo la responsabilidad del maquilador, deberá señalar claramente en el Acuerdo de Calidad, la dirección en donde se llevará a cabo la entrega del producto, así como el área en donde deberá entregar el expediente.

1.11. Seguimiento y Control.

Una vez que se iniciaron los trabajos de maquila, es recomendable evaluar continuamente la calidad del servicio. Esto será con la finalidad de establecer parámetros de mejora.

Los puntos que pueden ser evaluados son:

Calidad.

El número de lotes aprobados / el total de lotes procesados.

El número de expedientes con observaciones / el total de lotes procesados.

El número de desviaciones reportadas considerando el número de lotes procesados.

Seguimiento a los planes de acción establecidos después de una auditoría.

Cantidad.

El número de lotes recibidos con rendimiento dentro de especificaciones / el total de lotes procesados.

Oportunidad.

El número de lotes entregados dentro del tiempo planeado / el total de lotes procesados.

Servicio.

La velocidad de respuesta para aclaraciones de información.

Tiempo de respuesta para entrega de cotizaciones, u otra información.

Es conveniente llevar una evaluación mensual con la finalidad de generar los datos necesarios para establecer los objetivos de servicio. Se recomienda mantener una comunicación muy estrecha con el maquilador para que conozca los resultados de su evaluación y establecer los planes de mejora.

Por otro lado, los datos que se recaben darán lugar a la elaboración del histórico de desempeño de cada maquilador, el estudio estadístico podrá dar lugar a la reducción de análisis previa autorización de la Secretaría de Salud.

1.12. Cancelación de servicio.

La información para la cancelación del servicio y las condiciones bajo las cuales se lleve a cabo deberán quedar estipuladas en el Contrato Legal.

El origen para la cancelación del servicio puede ser dada por diferentes factores, tales como la absorción del proceso de producción y/o acondicionamiento por el fabricante de origen, en México o por alguna de sus filiales (si se trata de una empresa trasnacional); por pérdida de venta del producto, entre otras; sin embargo, la cancelación también puede ser originada por un mal manejo del producto dentro de la empresa de servicio, de aquí la importancia de la evaluación periódica y el seguimiento oportuno.

Normalmente las condiciones que se solicitan para llevar a cabo la cancelación del servicio, es con un aviso anticipado de por lo menos tres meses, esto es con la finalidad de que el maquilador pueda ajustar su programa de producción con sus otros clientes.

Para formalizar la finalización del contrato legal, puede ser a través de la no renovación del documento, o con un contrato de cierre. El cliente tendrá la oportunidad de solicitar toda la información relevante que se pueda encontrar dentro de las instalaciones del maquilador, excepto las copias de los expedientes que correspondan a los lotes procesados y las muestras correspondientes, estos deberán mantenerse bajo las condiciones que se estipulen en la normatividad correspondiente.

1.13. Continuidad del negocio

Considerando que la prevalencia del producto en el mercado puede depender del producto que se trabaja por maquila, es conveniente desarrollar más de un maquilador para los productos. De esta manera se puede evitar en lo posible la pérdida de suministro por fallas o problemas que pueda presentar con el maquilador base.

La alternativa de contar con más de un maquilador se vuelve más crítico cuando se trabajan proceso de producción, en donde el cambio de sitio de manufactura puede alterar las condiciones de registro del producto, de manera que sean requeridos estudios de estabilidad con el nuevo maquilador. El trámite para el cambio de punto de suministro puede demorar hasta un año considerando la producción de lotes piloto o lotes industriales que se sometan a estudios de estabilidad, el plazo para correr el estudio de estabilidad, el análisis y la generación del reporte, la preparación del dossier para el cambio de condiciones de registro y finalmente el trámite con COFEPRIS. En estos casos, el mantener dos sitios de producción alternos puede asegurar el suministro del producto en el mercado.

En otros casos puede ser una medida de seguridad, considerando que si la demanda del o los productos se incrementa, la capacidad de proceso del maquilador base puede no ser suficiente y se requiera un maquilador alterno para cubrir la cantidad total de piezas requeridas.

1.14. Referencias de las políticas y normas (cuadro comparativo).

En el Anexo 1 se incluyen los datos más relevantes de los reglamentos nacionales, a los cuales se deberán sujetar los procesos que se realicen por maquila. Puntos clave implicados propiamente con el proceso de fabricación y el servicio de maquila.

El cuadro no incluye datos generales que deben cumplir los establecimientos para la producción de medicamentos, sin embargo, cada compañía está sujeta al cumplimiento de la normatividad que corresponda y será evaluado durante la etapa de auditorías a que es sometido cada maquilador antes de su aprobación. Los datos generales que no se incluyen, pero que deberán estar controlados son:

Personal. Entrenamiento, exámenes médicos, restricciones, contratistas, requerimientos especiales para entrenamiento y seguimiento de acuerdo a las áreas de trabajo.

Documentación requerida. Manual de calidad, organigrama, planos, listados, documentación legal, PNO's generales, registros de distribución del producto, registros de quejas.

Diseño y construcción. Distribución de sistemas críticos, equipos, requerimientos ambientales especiales por áreas de especialidad, de seguridad, de BPF, control de contaminación, limpieza de los sistemas, ingresos controlados, almacenes, áreas de recepción, clasificación de áreas de acuerdo al proceso de fabricación, acabados sanitarios, iluminación, identificación de tuberías, conexiones especiales de ductería, flujos (materiales, personal, etc.), áreas de servicio generales (comedor, baños), protección contra fauna nociva, etc.

Fabricación. Procesos de limpieza, accesos, mantenimientos.

Insumos. Adquisición, recepción

Almacén. Sistemas de almacenamiento, despacho, control, etc.

Formas farmacéuticas. Requerimientos especiales.

Manejo de desviaciones y controles de cambio. Análisis.

Manejos, quejas, retiro del producto del mercado "recall". Manejo.

Validación. Organización y detalles.

En el Anexo 1, podrá encontrar a detalle, los requerimientos que norman el proceso de maquila.

1. Discusión.

Las compañías involucradas en la fabricación (producción y/o acondicionamiento) de productos farmacéuticos en México se rigen bajo la misma normatividad, sin embargo, considerando que el titular del registro tiene toda la responsabilidad de la calidad de sus productos, se vuelve indispensable que el control de sus operaciones se extienda más allá de sus fronteras, incluyendo a sus socios comerciales o sus maquiladores.

Los maquiladores pueden llevar el servicio de diferentes etapas del proceso de fabricación, o incluso un proceso completo, esto obliga a los “clientes” a monitorear, de manera constante, que el sistema de calidad del proveedor será capaz de garantizar la obtención de productos con la calidad previamente definida.

La guía abarca desde el inicio del proyecto, es decir, la definición de la necesidad del servicio hasta el seguimiento y control del maquilador, abarcando puntos complementarios en la cancelación del servicio, o los criterios para definir la continuidad del negocio. La visión completa del proceso de maquila podrá auxiliar al Q.F.B. o al profesionalista que requiera, llevar a cabo un proceso de maquila con buenos resultados.

El trabajo incluye un proceso de maquila completo, esto es desde la compra de insumos hasta la entrega completa del producto terminado a su cliente, sin embargo, de acuerdo a la necesidad que se presentara en cada caso, será requisito acotar la demanda de información o de trabajo, de acuerdo a las recomendaciones que se plantean en cada sección.

La definición del contrato legal y el acuerdo de calidad sentarán las bases de trabajo en la relación cliente-maquilador, de manera que es importante incluir todos los puntos que pueden asegurar una definición clara de lo que se pretende, tal como se describe en la guía, considere que el dueño del registro, es decir, el cliente es el responsable de la calidad del producto. Por otro lado, el desarrollo de una evaluación constante sobre los maquiladores le permitirá cuantificar el servicio que le brindan, así como la oportunidad de detectar áreas de mejora, con oportunidad.

La cancelación del servicio puede generarse por diversos factores como se describe en la guía, y puede ser requerido por el cliente o el maquilador, es recomendable que se asegure que este quede perfectamente definido en el contrato, para anticipar contratiempos y riesgos de pérdida por alguna de las dos entidades.

1. Conclusiones.

En este trabajo se desarrolló una guía para la implementación de procesos de maquila de los productos farmacéuticos en base a la NOM 059, El Reglamento de Insumos para la Salud y la Ley general de Salud, que competen a la Industria Farmacéutica.

Los requerimientos mínimos necesarios para la implementación de la relación laboral entre el “cliente” y el maquilador son: la implementación del Contrato de Confidencialidad, El Contrato Legal y el Acuerdo de Calidad.

Las bases de trabajo entre las dos entidades son: el apego a lo definido en los Contratos y en el Acuerdo de Calidad. Considerando que estos documentos deben estar aprobados por ambas compañías.

La evaluación periódica y las re-auditorías aseguran controles de seguimiento oportuno con los maquiladores.

La cancelación del servicio de maquila puede ser solicitada por el “cliente” o el maquilador dependiendo de las necesidades de cada uno, y esto tiene que ser considerando un lapso de tiempo mínimo de tres meses para ajustar los planes de producción y/o acondicionamiento del maquilador.

El presente trabajo le dará herramientas para lograr una relación exitosa con sus maquiladores, y al mismo tiempo le permitirá tener un mayor control sobre sus productos (calidad, cantidad y oportunidad).

1. Definiciones ó Glosario.

Acondicionamiento, a las operaciones necesarias por las que un producto a granel debe pasar para llegar a su presentación como producto terminado.

Adiestramiento, a las actividades encaminadas a generar o desarrollar habilidades en el personal.

Auditoría, al proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos¹⁴.

Buenas prácticas de documentación BPD, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, para definir controles que permitan prevenir errores de comunicación, asegurando así que el personal siga los procedimientos correspondientes. La aplicación de las BPD facilita la trazabilidad de los productos. Un apropiado Sistema de Documentación permite reconstruir la historia de un producto, incluyendo la utilización y disposición de las materias primas, insumos y productos intermedios, productos a granel y productos terminados. El sistema debe ser capaz de evidenciar que los productos y la materia prima asociada a su fabricación, fueron controlados durante todo el proceso. Para lograr lo anterior se requiere que todas las especificaciones, fórmulas e instrucciones de producción, así como los procedimientos y registros, estén formalizados, es decir, escritos y que además no contengan errores, esencial resulta asegurar por lo tanto la integridad y legibilidad de los documentos¹⁸.

Buenas prácticas de fabricación BPF, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

Calidad, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Capacitación, a las actividades encaminadas a proporcionar o reforzar conocimientos en el personal.

COFEPRIS, Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios.

Componente (materia prima), a cualquier ingrediente utilizado en la producción de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.

Control de cambios, a la evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

Criterio de aceptación, a las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

Desviación o no conformidad, al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

Documento (Expediente) maestro, al documento autorizado que contiene la información para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

Envase primario, a los elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el fármaco o el medicamento.

Envase secundario (materiales de acondicionamiento), a los elementos o componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y no están en contacto directo con él.

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

Expediente de lote, al conjunto de documentos que demuestran que un lote de producto fue fabricado y controlado de acuerdo al Documento maestro.

Fabricación, a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.

Fármaco (Principio activo), a la sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento¹⁴.

Fórmula Maestra, la lista del o los fármacos e insumos que componen a un medicamento y que se encuentra registrada ante la COFEPRIS.

Granel, al producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de ser envasado¹⁴.

IME, Industria Maquiladora de Exportación¹³.

Insumos, a todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto que se reciben en una planta.

Lote, a la cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

Maquila, al proceso o etapa de un proceso involucrado en la fabricación de un medicamento, realizado por un establecimiento diferente del titular del registro sanitario; puede ser nacional, internacional, temporal o permanente.

Material impreso, a cualquier etiqueta o material de acondicionamiento presente en el producto final.

Orden de producción, a la copia de la orden o fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza para el surtido y registro de los componentes para la producción de un lote de medicamento.

Orden de acondicionamiento, a la copia de la orden maestra de acondicionamiento a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza para el surtido y registro de los materiales para el acondicionamiento de un lote de medicamento.

Peor caso, a la condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores e inferiores de procesamiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.

Procedimiento Normalizado de Operación PNO, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas.

Procedimiento de acondicionamiento, al documento que contiene las instrucciones detalladas y los registros correspondientes para el acondicionamiento de un medicamento.

Procedimiento de producción, al documento que contiene las instrucciones detalladas y los registros correspondientes para la producción de un medicamento.

Producción, a las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.

Producto semiterminado, al producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.

Producto terminado, al medicamento en su presentación final.

Queja, a toda observación proveniente de un cliente, relacionada con la calidad del producto.

Recuperación, a someter parte de un lote a una misma etapa del proceso de acondicionamiento, debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

Rendimiento final, a la cantidad de producto obtenido al final del proceso con respecto a la cantidad planeada.

Rendimiento teórico, a la cantidad de producto que se espera obtener a través de un proceso, de acuerdo a los cálculos efectuados¹⁴.

Reproceso, acción tomada sobre un producto no conforme para que cumpla con los requisitos¹⁹.

Revisión anual de producto, al análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa.

Validación de proceso, a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas¹⁴.

1. Referencias

1. Fernández, Raúl. El Espejismo de las Maquilas. La Verdad Sobre la Panacea de las Maquilas. Julio 2003
2. de la Garza Toledo, Enrique; Melgoza, Javier; Salas, Carlos. Ponencia para el IV Congreso de la Asociación Latinoamericana para la Sociología del Trabajo: Mitos y Realidades Acerca de la Maquila en México. Septiembre 2003.
3. Consejo Nacional de la Industria Maquiladora y Manufacturera de Exportación, A.C. Semblanza, "Historia de la Industria Maquiladora de Exportación". 2005.
4. Comas, Andrea. Las Maquiladoras en México y sus Efectos en la Clase Trabajadora. Noviembre 2002.
5. Contreras, José Antonio. Las Maquiladoras en México como Catalizador de la Globalización. Julio 2006.
6. Santiago, Guadalupe. La Industria Maquiladora de Ciudad Juárez.
7. Lara, Blanca y Osuna, Oralia. Tendencias de Localización de la Maquiladora en México (1986-2006). Octubre 2008.
8. Kelly, Patrick J. México Maquiladoras y NAFTA. Marzo 2001.
9. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. El ABC de la Estadística de la Industria Maquiladora de Exportación.
10. Barajas, Rocío; Almaraz, Araceli; Carrillo, Jorge; Contreras, Oscar; Hualde, Alfredo y Rodríguez, Carmen. Industria Maquiladora en México: Perspectivas del Aprendizaje Tecnológico-Organizacional y Escalamiento Industrial. Colegio de la Frontera Norte. Febrero 2004.
11. Attorneys at Law for Mexico, Business Consultants for Mexico and Real Estate Brokerage Assistance for Mexico. Mexico Law Maquila.
12. Gerber, James. Análisis e Información de la Línea Divisoria entre México y EE.UU. Incertidumbre y Expansión en el Sector de Maquiladoras en México. Vol. 9 No.3. Marzo 2001.
13. Aguayo, Francisco. Distorsión y Desestabilización: Argumentos para una estrategia de industrialización alternativa. Programa Sobre Ciencia, Tecnología y Desarrollo. Documento de Trabajo No. 1-03. El Colegio de México. Enero 2001.
14. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998). Diario Oficial de la Federación. Diciembre 2008.
15. Reglamento de Insumos para la Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, Febrero 1988.
16. Ley General de Salud - Reforma Publicada En El Diario Oficial de la Federación 15 de Mayo de 2003.
17. NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 "Estabilidad de Fármacos y Medicamentos".
18. Servicios Profesionales de Consultoría. Foro Gestión y Calidad. BDP Buenas Prácticas en Documentación. Febrero 2008.
19. ISO 9000-2005. Sistemas de Gestión de la Calidad - Fundamentos y Vocabulario. Términos relativos a la conformidad.

Normatividad Mexicana

08 de Junio

2009

Encontrará los puntos más destacados de la Normatividad Mexicana que afectan directamente los procesos de Maquila

Anexo 1

NORMATIVIDAD

PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.	
5. Organización	
5.9 El responsable del más alto nivel jerárquico de la unidad de calidad deberá tener toda la responsabilidad y la autoridad para asegurar que el establecimiento cumpla con las especificaciones establecidas en la presente Norma. Entre sus funciones más importantes se tienen las siguientes:	
5.9.2 Aprobar o rechazar los medicamentos fabricados, procesados o envasados por otra compañía bajo contrato (maquilas, referirse al numeral 9.7).	Acuerdo de Calidad. VII.C. Liberación del producto al mercado.
5.9.12 Que cualquier desviación o no conformidad a los procedimientos establecidos sea investigada, revisada y la conclusión documentada antes de decidir el destino final del lote (referirse al numeral 11).	
6. Personal	
6.4 El personal debe portar ropa de trabajo limpia y confortable y el equipo de protección, diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos de salud ocupacional.	Procedimientos de fabricación (producción y/o acondicionamiento).
7.1.2 Los documentos donde se realizan registros de datos deben cumplir al menos con los siguientes requisitos:	
7.1.2.1 Los datos deben ser registrados por la persona que realizó la actividad y en el momento en que se termine la actividad. En el caso de usarse siglas, al igual que las firmas, debe existir un catálogo.	Acuerdo de Calidad. V.A. Registro de lotes de fabricación.
7.1.2.3 Todos los espacios deben estar debidamente llenados, modificados y en su caso ser cancelados de acuerdo a procedimientos.	Procedimientos de fabricación (producción y/o acondicionamiento). Podrá incluir una sección de BPD ó señalar el PNO correspondiente.
7.1.2.4 Cualquier corrección debe permitir ver el dato original y debe ir firmado y fechado por la persona que realizó la corrección. En el caso de registros electrónicos, se debe contar con un sistema de auditoría de rastreo o trazabilidad, que permita identificar al menos las modificaciones hechas, fecha y persona que realizó estas modificaciones.	Procedimientos de fabricación (producción y/o acondicionamiento). Podrá incluir una sección de BPD ó señalar el PNO correspondiente.
7.1.6 Todos los documentos maestros y los procedimientos originales deben ser autorizados por el Responsable Sanitario, así como cualquier modificación a los documentos anteriores.	Acuerdo de Calidad. V.A. Registro de lotes de fabricación.
7.3.1 El establecimiento debe contar con un documento (Expediente) maestro para cada producto, que incluya:	
7.3.1.2 Orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica, concentración, periodo de caducidad autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda, tamaño de lote, cantidad por unidad de dosificación y cantidad por lote de cada insumo, incluyendo clave y nombre.	Orden de trabajo que se genere por lote. Si el proceso contratado incluye esta etapa.
7.3.1.3 Procedimiento maestro de producción el cual contiene las instrucciones completas del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se deben indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos en cada etapa intermedia así como al final del proceso. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.	✓ Acuerdo de Calidad. ✓ Procedimientos de producción que se aprueben por los responsables sanitarios.
7.3.1.4 Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, presentación, periodo de caducidad autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda y relación completa de los materiales indicando su clave.	Orden de trabajo que se genere por lote. Si el proceso contratado incluye esta etapa.

NORMATIVIDAD

PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
7.3.1.5 Procedimiento maestro de acondicionamiento el cual contiene las instrucciones completas para el acondicionamiento del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se debe incluir un apartado para la conciliación de material impreso e indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos del producto terminado. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.	✓ Procedimientos de acondicionamiento que se aprueben por los responsables sanitarios.
7.3.1.6 Especificaciones del producto en proceso y terminado.	Acuerdo de Calidad. II.B. Procedimientos de fabricación (producción y/o acondicionamiento) y Especificaciones.
7.3.1.7 Métodos analíticos para el producto en proceso y terminado.	Si el servicio incluye producción, los métodos analíticos deberán ser enviados al maquilador cuando se realice la transferencia analítica.
7.3.1.8 Especificaciones y métodos analíticos de todos los insumos.	Acuerdo de calidad. II.B. Procedimientos de fabricación (producción y/o acondicionamiento) y especificaciones. Sólo las especificaciones de insumos suministrados por el maquilador.
7.3.1.9 Especificaciones de los materiales de envase primario y secundario.	Acuerdo de calidad. II.B. Procedimientos de fabricación (producción y/o acondicionamiento) y especificaciones. Sólo las especificaciones de insumos suministrados por el maquilador.
7.3.1.10 Especificaciones de los materiales impresos.	Acuerdo de calidad. II.B. Procedimientos de fabricación (producción y/o acondicionamiento) y especificaciones. Sólo las especificaciones de insumos suministrados por el maquilador.
7.5.1 Se debe contar con el expediente de cada lote fabricado, el cual debe contener:	
7.5.1.1 Registros mediante los cuales pueda comprobarse que el producto fue elaborado y controlado de acuerdo con la orden y los procedimientos de producción vigentes.	Procedimientos de producción aprobados originales vs. el expediente del lote del producto.
7.5.1.2 Etiquetas de identificación de los insumos surtidos.	✓ Acuerdo de Calidad. V.E. Expediente de producto. ✓ Expediente específico del lote del producto - procedimientos de fabricación.

NORMATIVIDAD

PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
7.5.1.3 Registros o etiquetas originales empleadas en la identificación del estado de limpieza de las áreas y equipos usados en la producción y el acondicionamiento.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. V.E. Expediente de producto. ✓ Expediente específico del lote del producto - procedimientos de fabricación.
7.5.1.4 Muestras de las etiquetas codificadas utilizadas en el lote.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. V.E. Expediente de producto. ✓ Expediente específico del lote del producto - procedimientos de acondicionamiento.
7.5.1.5 Registros de cada lote, mediante los cuales pueda comprobarse que el producto fue acondicionado y controlado de acuerdo con la orden y el procedimiento de acondicionamiento vigentes.	Procedimientos de acondicionamiento aprobados originales vs. el expediente del lote del producto.
7.5.1.6 Reporte de los resultados del monitoreo ambiental, en el caso de formas farmacéuticas estériles.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. V.E. Expediente de producto. ✓ Expediente específico del lote del producto - procedimientos de producción. <p>Si el producto a maquilar es un parenteral.</p>
7.5.1.7 Reportes de investigación de las desviaciones o no conformidades que se presenten durante el proceso que incluya las acciones correctivas y preventivas adoptadas, los responsables y la evidencia de la efectividad de dichas acciones.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. II. I. Desviaciones, acciones correctivas y preventivas. ✓ Expediente específico del lote del producto - procedimientos de fabricación.
7.5.1.8 Registro que avale que el expediente del lote fue revisado y aprobado por la Unidad de Calidad.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. V.F. Revisión de la documentación del expediente de producto / VII.A. Liberación para envío-prerequisitos. ✓ Expediente específico del lote del producto - procedimientos de fabricación.
7.5.2 Se debe contar también con los siguientes registros y reportes analíticos:	
7.5.2.1 Reportes analíticos de insumos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. V.E. Expediente de producto. ✓ Expediente específico del lote del producto. <p>Si algún insumo fue adquirido por el maquilador.</p>

NORMATIVIDAD	
PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
7.5.2.2 Registros originales de los análisis efectuados a: insumos y el producto en sus distintas etapas, incluyendo cuando aplique: gráficas, espectrogramas y cromatogramas.	Expediente específico del lote del producto. Sin embargo, cabe aclarar que cuando un insumo del maquilador sea utilizado en algún proceso contratado, pero también sea utilizado por algún producto propio de ellos los originales de los análisis serán salvaguardados en las instalaciones del maquilador.
7.5.4 El expediente, los registros de análisis del producto y los registros de distribución de cada lote deberán conservarse un año después de la fecha de caducidad del producto.	Acuerdo de Calidad. VI.D. Resguardo de muestras y documentación.
7.5.4.1 Los reportes y registros de análisis de los insumos deberán conservarse un año después de la fecha de caducidad del último lote de producto en que se emplearon.	Acuerdo de Calidad. VI.D. Resguardo de muestras y documentación.
9. Control de la fabricación	
9.1. Generalidades.	
9.1.4 Al inicio y durante el proceso las áreas, envases con producto a granel, y los equipos utilizados, deben identificarse indicando el producto que se está elaborando, el número de lote y, cuando proceda, la fase de producción. El sistema de identificación debe ser claro y documentado.	Procedimientos de fabricación.
9.1.10 El producto terminado en su empaque final, se considera en retención temporal/cuarentena hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por la unidad de calidad para su distribución.	Acuerdo de Calidad. VII. Liberación del producto.
9.1.11 Se debe contar con registros de humedad relativa y temperatura, de manera que demuestren que las condiciones para el almacenamiento de insumos y productos se cumplen.	Acuerdo de Calidad. III.D. Almacenamiento / V.G. Empaque para almacenamiento y transporte.
9.1.13 No deben de llevarse a cabo operaciones simultáneas en una misma área de fabricación a menos que se garantice la ausencia de contaminación cruzada o mezcla.	Procedimientos de fabricación.
9.1.15 Los registros y las supervisiones deben llevarse a cabo por personal autorizado, de manera fidedigna, inmediatamente después de haber realizado cada operación y antes de proceder a ejecutar el siguiente paso descrito en el procedimiento.	✓ Acuerdo de Calidad. V.A. Registro de lotes de fabricación. ✓ Procedimientos de fabricación.
9.2. Control de adquisición y recepción de insumos y de producto en sus diferentes etapas.	
9.2.1 Adquisición.	
9.2.1.2 Los insumos y producto en sus diferentes etapas deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el sistema de calidad interno, que asegure que el fabricante cuenta con un sistema de calidad y cumplan con las especificaciones establecidas.	Acuerdo de Calidad. III.A. Abastecimiento (materias primas/sustancia activa) / IV.C. Abastecimiento (material de empaque). Si el maquilador es el responsable de adquirir algún insumo.
9.2.1.3 Debe mantenerse evidencia documentada del desempeño histórico del proveedor y del fabricante en cuanto a la calidad de cada uno de los insumos suministrados que permita llevar a cabo un estudio estadístico entre los resultados proporcionados por el fabricante en su Certificado de Análisis y los resultados obtenidos en el laboratorio, para demostrar equivalencia.	Sistema de calidad del "cliente", referido al maquilador. Certificados del maquilador y del cliente.
9.2.1.4 Previa autorización de la Secretaría de Salud se podrá llevar a cabo una reducción en el número de análisis o pruebas analíticas.	Sistema de calidad del "cliente", referido al maquilador. Certificados del maquilador y del cliente.

NORMATIVIDAD	
PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
9.4. Preparación y surtido de insumos y producto en sus diferentes etapas.	
9.4.1 Deben existir procedimientos que especifiquen:	
9.4.1.1 Que se surtan insumos y productos aprobados.	Acuerdo de Calidad. III.C. Análisis y liberación (materias primas/sustancia activa) / IV.E. Análisis y liberación (material de empaque). Si el maquilador suministra algún insumo para el proceso. Así como las condiciones de entrega de insumos o granel suministrado por el "cliente" al maquilador.
9.4.1.3 Que especifique que son medidos, pesados y/o contados con exactitud, esto debe quedar registrado. Estas operaciones deben ser supervisadas por una segunda persona y documentarse.	Procedimientos de fabricación.
9.4.1.5 El tipo de indumentaria y equipo de seguridad que debe llevar el personal en función de las características del material y del área.	Procedimientos de fabricación.
9.4.2 Los insumos y productos preparados para la producción y acondicionamiento deben mantenerse en un área destinada para ello, separados por lote de producto en el que serán usados.	Procedimientos de fabricación.
9.5. Control de la producción.	
9.5.1 Generalidades	
9.5.1.1 Cada lote de producto se debe controlar desde el inicio del proceso mediante la orden de producción.	Acuerdo de Calidad. V.A. Registro de lotes de fabricación.
9.5.1.2 Cuando se requiera efectuar ajustes de la cantidad a surtir, en función de la potencia de los fármacos, debe calcularse y aprobarse por personal autorizado y quedar documentado en la orden de producción.	Procedimientos de producción.
9.5.1.3 La recepción de los insumos surtidos la debe realizar personal operativo autorizado quien después de revisarlos, firmará en la orden de producción.	Procedimientos de producción.
9.5.1.5 El área de trabajo debe estar libre de producto, materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.	Procedimientos de producción.
9.5.1.6 Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa supervisión y registrar que los equipos y el área están limpios e identificados, de acuerdo con procedimientos.	Procedimientos de producción.
9.5.1.7 El encargado del proceso debe supervisar que el personal que intervenga en la producción use la indumentaria y los equipos de seguridad necesarios, de acuerdo con el procedimiento de producción.	Procedimientos de producción.
9.5.1.8 Las operaciones deben realizarse de acuerdo con el procedimiento de producción y registrarse en el mismo al momento de llevarse a cabo.	✓ Acuerdo de Calidad. V.A. Registro de lotes de fabricación. ✓ Procedimientos de producción.
9.5.1.9 Las tuberías por las que se transfieran componentes o productos, deben ser de un material inerte no contaminante. Así mismo, deben estar identificadas.	Procedimiento de producción.
9.5.1.10 El procedimiento de producción debe indicar las operaciones que requieren ser supervisadas.	Procedimiento de producción.
9.5.1.11 El procedimiento de producción debe establecer los parámetros y controles del proceso que sean requeridos para garantizar que el producto permanece dentro de la especificación previamente establecida.	Procedimiento de producción.
9.5.1.12 La ejecución de los controles de producto en proceso en las áreas de producción no deberán tener efectos negativos al proceso y a la calidad del producto.	Reporte de transferencia de proceso.

NORMATIVIDAD	
PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
9.5.1.13 Los resultados de las pruebas y análisis realizados durante el proceso, deben registrarse o anexarse en el procedimiento de producción.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. V.E. Expediente de producto. ✓ Procedimientos de producción.
9.5.1.14 El personal responsable de la producción y de la unidad de calidad, deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad al procedimiento de producción y definir las acciones que procedan según el caso.	Acuerdo de Calidad. II.I. Desviaciones, acciones correctivas y preventivas / V.F. Revisión de la documentación del expediente del producto.
9.5.1.15 El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites, en caso de desviación o no conformidad se debe documentar y realizar la investigación correspondiente.	Procedimiento de producción.
9.5.1.16 Deben existir procedimientos que establezcan la separación e identificación de los productos durante todas las etapas del proceso.	Procedimiento de producción.
9.5.1.17 Deberán existir tiempos definidos para cada etapa crítica del proceso de producción y cuando el producto no se envase inmediatamente, se deben especificar sus condiciones y periodo máximo de almacenamiento. Todo esto soportado por estudios de validación donde aplique.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reportes de estabilidad del granel en contenedores originales. ✓ Reporte de validación del proceso que se genere con los primeros lotes industriales.
9.5.2 Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.	
9.5.2.3 Debe contarse con un control que prevenga contaminación cruzada en las mangas y filtros de los equipos. Para productos en que este control no sea suficiente, se debe emplear un juego de mangas y filtros exclusivos por producto.	Procedimiento de producción. Si el proceso a contratar involucra granulación vía húmeda.
9.5.4. Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.	
9.5.4.4 Los procesos de llenado aséptico de productos no esterilizados terminalmente, deben ser validados por la técnica de llenado aséptico simulado.	Reporte de validación de proceso. Si la maquila involucra parenterales con esterilización por filtración.
9.5.4.5 El proceso de filtración aséptica de los productos estériles debe incluir la prueba de integridad antes y después del proceso, de acuerdo a procedimiento y documentarse.	Procedimiento de producción. Si la maquila involucra parenterales con esterilización por filtración.
9.5.4.8 La ropa utilizada en las áreas controladas clases A, B y C (Apéndice Normativo A) debe contar con características específicas propias de acuerdo al procedimiento correspondiente, que debe indicar al menos, el tipo de material, generación mínima de partículas, características de confort, técnicas de lavado, preparación y esterilización.	Procedimiento de producción. En proceso de producción de parenterales.
9.5.4.13 Debe existir procedimiento que establezca tiempos límites: <ul style="list-style-type: none"> - entre la esterilización y la utilización de los materiales. - entre la preparación y el llenado del producto. - entre el llenado y la esterilización del producto (para productos de esterilización terminal). - de almacenamiento del agua para producción de productos estériles. - entre el inicio y término del proceso de llenado. - de permanencia del personal que realiza el llenado aséptico. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Procedimientos de producción. ✓ Reporte de validación de proceso.
9.5.4.14 Las soluciones inyectables deben inspeccionarse al 100% para la detección de partículas u otros defectos de acuerdo al procedimiento correspondiente.	Procedimiento de producción.
9.5.4.15 Cuando la inspección de partículas se realiza de forma visual, el personal que la realiza debe someterse a controles periódicos de agudeza visual, de acuerdo al procedimiento correspondiente, el cual debe indicar el tiempo máximo que puede realizar esta operación en forma continua.	Procedimiento de producción.

NORMATIVIDAD	
PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
9.5.4.16 Se debe realizar la prueba de hermeticidad a los productos estériles de acuerdo a la FEUM y documentarse.	Procedimiento de producción.
9.6 Control del acondicionamiento.	
9.6.1 Consideraciones.	
9.6.1.1 Todas las operaciones de acondicionamiento deben realizarse con los materiales especificados en la orden de acondicionamiento correspondiente y deben seguirse las instrucciones establecidas en un procedimiento de acondicionamiento específico. Estos documentos deben estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante el acondicionamiento.	Procedimiento de acondicionamiento.
9.6.1.1.1 Tanto la orden como el procedimiento de acondicionamiento deben contar con un número de lote específico para cada lote acondicionado e indicar la fecha de caducidad del producto en particular.	✓ Procedimiento de acondicionamiento. de ✓ Orden de Trabajo de acondicionamiento. de
9.6.1.2 Las instalaciones donde se lleva a cabo el acondicionamiento deben reunir las condiciones necesarias para prevenir defectos en el producto, omisiones, confusiones, errores, contaminación y mezclas de los materiales de acondicionamiento o productos terminados.	Reporte de auditoría.
9.6.1.3 En cada línea o área sólo podrá acondicionarse un lote y presentación de producto a la vez. Antes de iniciar el acondicionamiento de un lote específico, se debe inspeccionar que el equipo y las áreas estén limpios y libres de productos, material de acondicionamiento, documentos, identificaciones y materiales que no pertenezcan al lote que se vaya a acondicionar; asimismo, las áreas y equipos deben contar con la identificación correcta y completa del lote a ser acondicionado. Debe autorizarse la línea o área previa inspección y dejando evidencia escrita de la misma.	Procedimiento de acondicionamiento.
9.6.1.4 Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se debe calcular el rendimiento del proceso y, asimismo, se debe realizar el balance de los materiales de acondicionamiento empleados. El rendimiento final y el balance de los materiales de acondicionamiento deben ser registrados y comparados contra sus límites y, en caso de variación de estos límites, se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma, en el expediente de cada lote acondicionado.	Procedimiento de acondicionamiento.
9.6.1.5 Durante todo el proceso de acondicionamiento, los materiales usados se mantendrán identificados bajo las condiciones necesarias para evitar mezclas, contaminación, confusiones y errores.	Procedimiento de acondicionamiento.
9.6.1.6 En caso de que no se termine la operación de acondicionamiento debe existir un procedimiento que describa las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de la identidad.	Procedimiento de acondicionamiento.
9.6.2 Control de rotulación/codificación.	
9.6.2.1 Se debe asegurar el correcto manejo de los materiales a rotular/codificar, de los materiales impresos y de los obsoletos y describirse en un procedimiento.	✓ Procedimiento de acondicionamiento. de
9.6.2.2 Deben existir áreas específicas para la rotulación/codificación de los materiales de acondicionado, que permitan prevenir confusiones, errores y mezclas.	✓ Reporte de auditoría. de ✓ Procedimiento de acondicionamiento. de
9.6.2.3 El material rotulado/codificado debe mantenerse en áreas con acceso controlado y restringido.	✓ Reporte de auditoría. de ✓ Procedimiento de acondicionamiento. de
9.6.2.4 Cuando se utilicen materiales impresos sueltos, cuando se efectúe una sobrepresión fuera de la línea de acondicionamiento o, en el caso de realizar operaciones de acondicionamiento manuales, deben instrumentarse los controles necesarios y suficientes para evitar confusiones, mezclas y errores.	Procedimiento de acondicionamiento.
9.6.2.5 Deben anexarse al expediente del lote muestras de los materiales codificados utilizados en el acondicionamiento.	Procedimiento de acondicionamiento.
9.6.2.6 La rotulación/codificación de los materiales debe ser inspeccionada y registrada por personal autorizado o mediante un sistema automatizado validado.	Procedimiento de acondicionamiento. Controles de proceso.
9.6.2.7 En caso de que no se termine la operación de rotulación/codificación deben existir procedimientos que describan las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de la identidad.	Procedimiento de acondicionamiento.
9.6.4.1 Los registros de devolución y destrucción de material impreso formarán parte del expediente de cada lote acondicionado.	Procedimiento de acondicionamiento.

NORMATIVIDAD

PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
9.6.5 Debe revisarse la orden y el procedimiento de acondicionamiento, así como los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación involucrada con el acondicionamiento de cada lote y presentación, comprobando que se han cumplido con las condiciones, controles, instrucciones y especificaciones de proceso establecidas.	Acuerdo de Calidad. V.F. Revisión de la documentación del expediente de producto.
9.6.5.1 Toda la documentación involucrada con las operaciones de acondicionamiento debe ser turnada al área correspondiente para complementar el expediente del lote y conservada durante los plazos previamente definidos.	Acuerdo de Calidad. V.F. Revisión de la documentación del expediente de producto.
9.6.6 El personal encargado de acondicionamiento y de la unidad de calidad, debe revisar, documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad al procedimiento de acondicionamiento y definir las acciones que procedan según el caso.	Acuerdo de Calidad. V.F. Revisión de la documentación del expediente de producto.
9.7 Maquilas.	
9.7.1 El maquilador está obligado a cumplir con esta Norma Oficial Mexicana.	Acuerdo de Calidad. I. Alcance del Acuerdo.
9.7.2 Debe haber un procedimiento que describa los criterios para evaluar a los maquiladores antes de ser aprobados.	Sistema de calidad interno del "cliente" (políticas y PNO's internos).
9.7.3 Las responsabilidades y obligaciones entre el maquilador y el titular del registro deben estar claramente establecidas en un documento de acuerdo a la presente Norma.	Contrato Legal.
9.7.4 El titular del registro debe asegurar la transferencia de tecnología al maquilador y estar documentada.	✓ Reporte de transferencia de proceso. ✓ Reporte de transferencia analítica
9.7.5 Las etapas a maquilar deben ser validadas en las instalaciones del maquilador de acuerdo a lo establecido en esta Norma Oficial Mexicana.	Reporte de validación de proceso.
9.7.6 La calidad del producto será responsabilidad del titular del registro.	Acuerdo de Calidad. VII.C. Liberación del producto al mercado.
9.7.7 El titular del registro debe supervisar la fabricación de su producto y de auditar las operaciones del maquilador conforme a lo descrito en esta Norma Oficial Mexicana.	Acuerdo de Calidad. V.A. Registro de lotes de fabricación.
9.7.8 El maquilador debe entregar el producto maquilado aprobado por el titular del registro, junto con la documentación original de las etapas maquiladas. El maquilador debe conservar una copia de esta documentación por el tiempo especificado en esta Norma Oficial Mexicana.	Acuerdo de Calidad. V. Fabricación de productos.
9.7.9 El titular del registro debe llevar a cabo los análisis necesarios que le permitan aprobar o rechazar el producto que involucró un proceso de maquila.	Acuerdo de Calidad. VI.C. Análisis de producto / VII.C. Liberación de producto al mercado
9.8.3 Se debe contar con métodos de análisis validados de acuerdo a esta Norma Oficial Mexicana.	Acuerdo de Calidad. II.F. Validación
9.8.4 Se debe contar con métodos de prueba para el material de envase primario y acondicionamiento.	Acuerdo de Calidad. IV.C. Análisis y liberación.
9.8.7 Deben conservarse muestras de retención representativas de cada lote de producto terminado, así como de los fármacos involucrados en la producción. Estas muestras deben almacenarse bajo las condiciones indicadas en la etiqueta. El tiempo de retención debe ser de cuando menos 1 año después de la fecha de caducidad del medicamento.	Acuerdo de Calidad. VI.D. Resguardo de muestras y documentación.
9.8.8 El manejo y conservación de muestras de retención por lote debe efectuarse de acuerdo a un procedimiento que considere la cantidad suficiente para realizar dos análisis completos excepto la prueba de esterilidad y pirógenos.	Acuerdo de Calidad. VI.D. Resguardo de muestras y documentación.
9.9 Manejo de producto fuera de especificaciones o no conforme.	
9.9.1 Los productos en cualquiera de sus etapas que no cumplan las especificaciones establecidas o que sean fabricados fuera de los procedimientos establecidos deben ser identificados y colocados en retención temporal /cuarentena.	✓ Reporte de auditoría. ✓ PNO específico del maquilador.

NORMATIVIDAD

PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
9.9.2 Debe emitirse un reporte de desviación o no conformidad para definir si puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, retrabajado o rechazado.	Acuerdo de Calidad. V.D. Reproceso y retrabajo.
9.9.3 Debe existir un procedimiento que describa las acciones a tomar en los casos de reacondicionado, recuperado, reproceso o retrabajo de lotes.	Procedimiento especial de reproceso o retrabajo. Aprobado previamente por los responsables sanitarios de ambos establecimientos.
9.9.4 La recuperación de producto en envase primario sólo está permitida en formas farmacéuticas sólidas.	Acuerdo de Calidad. V.D. Reproceso y retrabajo.
9.9.6 Los lotes recuperados deben ser sometidos a análisis de calidad y la documentación debe demostrar que la calidad del lote recuperado es equivalente a la del proceso original.	Reporte de desviación. Este deberá incluir las acciones a tomar previo a la implementación del proceso.
9.9.7 Los reprocesos en medicamentos se permiten por una sola ocasión. En caso de que la causa que originó el reproceso sea repetitiva, el proceso debe ser validado.	Reporte de desviación. Este deberá incluir las acciones a tomar previo a la implementación del proceso.
9.9.8 Los lotes reprocesados o retrabajados deben ser sometidos a análisis de calidad, estudios de estabilidad de acuerdo con la norma correspondiente y la documentación debe demostrar que cumple con las especificaciones del producto original.	Reporte de desviación. Este deberá incluir las acciones a tomar previo a la implementación del proceso.
9.9.9 Los productos rechazados deben ser identificados y segregados hasta su disposición o destino final. Esta debe llevarse a cabo de acuerdo a un procedimiento.	Acuerdo de Calidad. VIII.A. Material de desecho.
9.9.10 Debe emitirse una orden de reacondicionamiento, retrabajo, recuperación o reproceso específico para el lote en cuestión asociada a las instrucciones que deberán cumplirse para realizar estas actividades. En el caso de reprocesos se debe asignar un número de lote diferente al del lote original, lo cual debe ser autorizado por el responsable sanitario.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. V.D. Reproceso y retrabajo. ✓ Reporte de desviación. Este deberá incluir las acciones a tomar previo a la implementación del proceso.
9.9.11 La liberación de un lote reacondicionado, retrabajado, recuperado o reprocesado debe seguir los pasos descritos en el numeral 9.10 y contar con la autorización del responsable sanitario.	Acuerdo de Calidad. VII.C. Liberación de producto al mercado.
9.10 Liberación de producto terminado.	
9.10.2.1 Debe revisarse el procedimiento de producción, el de acondicionamiento, los registros, los resultados analíticos, las etiquetas y demás documentación inherente al proceso, comprobando que cumplan con la especificación de proceso establecida. Sólo la unidad de calidad puede aprobar o rechazar el producto.	Acuerdo de Calidad. V.F. Revisión de la documentación del expediente de producto / VII.C. Liberación de producto al mercado.
9.10.3 Además del expediente de lote deben tomarse en consideración como mínimo:	
9.10.3.1 El sistema de control de cambios para revisar que no haya cambios abiertos que impacten al lote que va a ser liberado.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. V.F. Revisión de la documentación del expediente de producto / VII.C. Liberación de producto al mercado. ✓ Sistema de Calidad del "cliente".
9.10.3.2 Los resultados del programa de monitoreo ambiental para revisar que no impactan al lote que va a ser liberado.	Acuerdo de Calidad. V.E. Expediente de producto.

NORMATIVIDAD	
PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
9.10.3.3 Que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. V.E. Expediente de producto. ✓ Sistema de Calidad del "cliente".
9.10.3.4 Cualquier otro documento u oficio relacionado con la calidad del producto, incluyendo reportes de desviación o no conformidad (véase numeral 9.9.2).	Acuerdo de Calidad. V.F. Revisión de la documentación del expediente de producto / VII.C. Liberación de producto al mercado.
9.11 Control de la distribución.	
9.11.1 Debe establecerse procedimiento para el control de la distribución de los productos, en el que se describa:	
9.11.1.1 La forma y condiciones de transporte.	Acuerdo de Calidad. V.G. Empaque para almacenamiento y transporte.
9.11.1.4 Que los productos se deben manejar en condiciones de temperatura y humedad relativa de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.	Acuerdo de Calidad. V.G. Empaque para almacenamiento y transporte.
10. Equipo de fabricación	
10.3 Limpieza y mantenimiento.	
10.3.3 Se debe revisar la limpieza del equipo y su vigencia antes de ser utilizado.	Procedimiento de producción y/o acondicionamiento. Según aplique con el maquilador.
10.3.4 El equipo debe estar calificado para el proceso y producto que se va a fabricar.	Acuerdo de Calidad. II.F. Validación.
10.5 Equipo automático, mecánico y electrónico.	
10.5.1 El equipo o instrumento utilizado en el monitoreo y control de los parámetros críticos del proceso deben ser calibrados e inspeccionados, de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar su funcionamiento. Las operaciones de calibración e inspección deben documentarse:	Acuerdo de Calidad. II.F. Validación.
10.5.2 Los sistemas computarizados instalados en los equipos para el control del proceso de fabricación deben estar validados.	Acuerdo de Calidad. II.F. Validación.
10.5.5 Filtros.	
10.5.5.2 Si es necesario el uso de prefiltros que liberen fibras, posteriormente se debe filtrar la solución a través de un filtro que las retenga.	Procedimiento de producción. Si aplica un proceso de esta índole.
10.5.5.3 Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar.	Reporte de transferencia de proceso.
11.1 Debe existir un sistema que asegure que todas las desviaciones o no conformidades a: especificaciones, procedimientos y métodos de análisis sean investigadas, evaluadas y documentadas. Los resultados analíticos fuera de especificaciones confirmados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reporte de auditoría. ✓ PNO específico del maquilador.
14. Validación	
14.1 Generalidades. Los fabricantes de medicamentos deben determinar las actividades de validación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares con un enfoque de análisis de riesgos.	Acuerdo de Calidad. II.F. Validación.
14.1.1 Los proveedores, las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales que impacten en la calidad del producto, deben estar calificados y los métodos analíticos, de limpieza y de producción y acondicionamiento, deben validarse al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto.	Acuerdo de Calidad. II.F. Validación.
14.1.2 La transferencia tecnológica de la metodología analítica y de producción es un prerrequisito de la validación y debe estar debidamente documentada.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. VI.A. Transferencia de método analítico. ✓ Reporte de la transferencia de proceso. ✓ Reporte de la transferencia analítica

NORMATIVIDAD

PUNTOS RELEVANTES EN EL PROCESO DE MAQUILA	IMPLEMENTACIÓN DOCUMENTOS
Reglamento de Insumos para la Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 4 de febrero de 1988	
Artículo 10. Los fabricantes de medicamentos deberán analizar, identificar, almacenar, manejar y controlar los fármacos y aditivos que utilicen, a fin de asegurar que cumplen con las condiciones sanitarias de identidad, pureza, seguridad, calidad, estabilidad, esterilidad y, cuando proceda, apirogenicidad, y que estén sin alteración, adulteración o contaminación.	Acuerdo de Calidad. III. Materias primas y sustancia activa / IV. Materiales de empaque.
Artículo 17. En el transporte de los Insumos se observará lo siguiente: I. Por ningún motivo podrán utilizarse vehículos destinados al transporte de plaguicidas, nutrientes vegetales, sustancias tóxicas y peligrosas o productos de aseo con acción corrosiva. II. Cuando se utilicen medios de transporte público, los Insumos estarán envasados y empacados, de tal manera que cumplan las condiciones ambientales necesarias para que se conserven sus propiedades. VI. Los medios de transporte que se utilicen para el acarreo y distribución de la materia prima o producto terminado, estarán contruidos con materiales resistentes a la corrosión, lisos, impermeables, no tóxicos y que puedan ser limpiados con facilidad. Todos los vehículos se mantendrán siempre limpios y en buen estado de conservación. El equipo que sea instalado en ellos asegurará la conservación de los productos e impedirá la entrada y proliferación de plagas o su contaminación.	Acuerdo de Calidad. V.G. Empaque para almacenamiento y transporte.
Artículo 41. Los Insumos que sean o contengan antineoplásicos, hormonas, betalactámicos, cefalosporínicos, inmunodepresores, hemoderivados, biológicos virales y biológicos microbianos, antes de su disposición final deberán ser inactivados, excepto si son incinerados, de tal manera que no originen riesgo a la salud. Los residuos peligrosos deberán tratarse conforme a la Norma correspondiente.	Acuerdo de Calidad. VIII.A. Material de desecho.
Artículo 45. La guarda y custodia de materia prima o medicamentos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos, es responsabilidad de quien los posea, mismo que deberá contar con los documentos oficiales que comprueben su tenencia legítima, los que deberá conservar durante un plazo de tres años.	Reporte de auditoría. Si el alcance de la maquila involucra sustancias activas y/o productos con esta clasificación.
Artículo 112. Los Establecimientos que procesen penicilínicos, medicamentos que sean o contengan hormonas y antineoplásicos e inmunodepresores o inmunoestimulantes microbianos, con excepción de los lisados microbianos, deberán contar con sistemas de producción en sus instalaciones que garanticen que no exista contaminación cruzada. Los penicilínicos, cefalosporínicos, biológicos virales o bacterianos y hemoderivados, deberán contar con áreas específicas e independientes para cada uno de ellos, a fin de que no exista contaminación cruzada con otras áreas de fabricación.	Reporte de auditoría. Si el alcance de la maquila involucra productos con esta clasificación.
Artículo 183. Las personas distintas a los titulares del registro sólo podrán elaborar los productos registrados con autorización del titular, siempre y cuando los elaboren en las mismas condiciones en que fueron autorizados para su venta, y se reúnan los siguientes requisitos: I. Que el Establecimiento en donde se elabore el producto cuente con licencia sanitaria o aviso de funcionamiento, conforme a lo establecido en el presente Reglamento; II. Que el titular del registro sanitario tenga en todo tiempo y sin restricción alguna, la posibilidad de supervisar las condiciones de elaboración del producto y establecer, en su caso, las mejoras o adecuaciones que estime necesarias para que éste se elabore en las mismas condiciones en que fue autorizado, y III. Que en la Etiqueta del producto se identifiquen el domicilio del Establecimiento elaborador y el nombre y domicilio del titular del registro, cuando el proceso externo de fabricación se realice en forma continua por más de trescientos sesenta días.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reporte de auditoría. ✓ Acuerdo de Calidad. V.A. Registro de lotes de fabricación / X. Aspectos regulatorios.
Ley General de Salud - Diario Oficial de la Federación 15 de Mayo de 2003.	
Artículo 203. El titular de la autorización de un producto podrá permitir que éste sea elaborado en todo o en parte, por cualquier fabricante, cuando se cumpla con los requisitos establecidos al efecto en esta ley y demás disposiciones aplicables. En este caso el titular de la autorización deberá dar aviso por escrito a la Secretaría de Salud, dentro de los quince días siguientes al inicio del proceso de fabricación externa de los productos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acuerdo de Calidad. X. Aspectos regulatorios. ✓ Registro del producto (según aplique). ✓ Aviso de maquila (según aplique)