



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

MEJORA EN EL PROCESO DE LIBERACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA SU VENTA

TESINA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA
RAÚL MARIO LÓPEZ PÉREZ



MÉXICO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Georgina Margarita Maya Ruiz.

VOCAL: María del Socorro Alpizar Ramos.

SECRETARIO: Raúl Lugo Villegas.

1er. SUPLENTE: Elvia Sosa Zavala

2° SUPLENTE: Jorge Rafael Martínez Peniche

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA:

María del Socorro Alpizar Ramos.

SUSTENTANTE:

Raúl Mario López Pérez.

Índice

	Página
Objetivo	2
Importancia del significado de Calidad.	2
Responsabilidades del Departamento encargado de verificar la calidad de los productos.	4
Definición de expediente de fabricación y uso dentro de la industria farmacéutica.	8
Requisitos solicitados de acuerdo a las Normativas Internacionales	12
Diseño del Expediente de Fabricación y su importancia en la trazabilidad de información	19
Diagramas de flujo de la liberación de medicamentos para su venta en el mercado.	22
Tabla comparativa de actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación.	24
Sugerencias.	36
Conclusiones.	42
Bibliografía.	43
Anexos.	45

Objetivo:

Proporcionar conocimientos y estrategias en la conformación y revisión de los Expedientes de Fabricación para tener información completa que permitan la trazabilidad dentro de la fabricación de un medicamento.

1. Importancia del significado de calidad.

Calidad se ha definido de diferentes maneras:

- Crosby se refiere a la calidad como un cumplimiento de los requisitos; menciona que la atención está en el grado en que un producto determinado cumple con las especificaciones técnicas o requisitos que se establecieron en el diseño.
- J. Juran la define a la calidad como una adecuación al uso. Es decir que con ella se trata de buscar el producto mejor adaptado a las necesidades del cliente, considerando también el diseño del producto.
- Feigenbanm se refiere a la calidad como la satisfacción de las expectativas del cliente. En esta definición se aprecia una implícita consideración de la opinión del cliente sobre el producto y/o servicio prestado.
- Genichi Taguchi, uno de los autores más importantes de la filosofía de la calidad total define la calidad como "la menor pérdida posible que reporta

la sociedad por los productos y servicios que adquiere, a partir del momento en que el producto sale de la empresa rumbo al mercado”.

- La Norma Internacional ISO-9001:2008 define la calidad como el “Conjunto de propiedades o características de alguna cosa (producto, servicio, proceso, organización, etc.) que la hacen apta para satisfacer necesidades”. Esta definición no sólo se refiere a las características del producto o servicio, sino que introduce otros aspectos que se pueden reflejar en el producto o servicio final.
- La NOM-059-SSA1-2013 que es la norma vigente en México señala:

*“La **Calidad** se define 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”^{*1}*

Dicho de otra manera la Calidad es la capacidad de un producto y/o servicios para ajustarse a las necesidades del cliente (también conocidas como expectativas y requerimientos).

^{*1} NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA-1-2013

La calidad en dichos productos y servicios es la forma principal de que una empresa se mantenga competitiva en el mercado.

2. Responsabilidades del departamento encargado de verificar la calidad de los productos.

A lo largo de la cadena productiva dentro de la Industria Farmacéutica se realizan una serie de actividades que involucran la presencia de un departamento que verifique la calidad final del producto, interviniendo en la aprobación y/o autorización de insumos, áreas y equipos necesarios para la elaboración de un medicamento.

Si no se manejan de una manera adecuada dichos controles pueden llegar a ocasionar problemas a lo largo de la cadena productiva, como pueden ser retraso en tiempos de producción, desperdicio de materiales, problemas de calidad de los productos fabricados; trayendo consigo como principal consecuencia pérdidas económicas para las compañías.

Actualmente muchas empresas buscan hacer sus procesos esbeltos reduciendo retrasos y eliminando desechos los cuales elevan los costos totales, buscando cumplir siempre con la normatividad. Las empresas con este tipo de filosofía procuran fomentar en sus empleados una cultura de mejora continua en sus habilidades y procesos de producción. Los productos de las empresas

con esta filosofía son creados y entregados en las cantidades adecuadas para la ubicación correcta y en el momento adecuado, es decir que los productos y servicios son generados por pedido de un cliente específico en lugar de ser añadidos a un inventario.

Dentro de la industria farmacéutica se encuentra un área encargada de verificar la calidad de los productos la cual tiene entre otras responsabilidades hacer cumplir en todo momento las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de todo el personal de la planta. Las no conformidades de los productos son coordinadas por este departamento de calidad para su resolución, dichas no conformidades son investigadas con los departamentos involucrados, generando un plan de acciones preventivas y correctivas.

Cualquier cambio que pueda afectar la calidad de los productos elaborados, deben ser revisados y aprobados de acuerdo al procedimiento correspondiente. Todas las áreas, sistemas y equipamiento son calificados de acuerdo a lo indicado en el Plan Maestro de Validación. Todos los desvíos detectados en los procesos son tratados, investigados y concluidos mediante un plan de acciones correctivas y preventivas (CAPA).

De acuerdo a un programa anual el área de auditorías lleva a cabo auto-inspecciones por personal entrenado, experimentado y experto en sus respectivos campos. El responsable de garantía de calidad realizará la aprobación y seguimiento del plan de acciones correctivas a implementar. El

sistema de calidad es evaluado de acuerdo al resultado obtenido en el programa de auto-inspecciones llevado a cabo anualmente.

La gestión de la información de referencia se realiza a través de documentación emitida por entes internacionales y sus regulaciones tales como son entre otras:

- Food and Drug Administration (**FDA**).
- European Medicines Agency (**EMA**).
- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (**PMDA**).
- Health Canada (**HC**).
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (**INVIMA**).
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (**ANVISA**).
- Comisión Federal para la Protección contra los Riesgos Sanitarios (**COFEPRIS**).

Toda planta de fabricación de medicamentos tiene un departamento encargado de salvaguardar y verificar que la calidad de los productos se cumpla, este departamento son los ojos del consumidor durante los procesos y sus responsabilidades son las siguientes:

- ✓ Verificar el cumplimiento de las BPF's (buenas prácticas de fabricación) y BPL's (buenas prácticas de laboratorio).

- ✓ Garantizar el cumplimiento de los procedimientos escritos (órdenes de fabricación).
- ✓ Supervisar, controlar y apoyar las operaciones productivas.
- ✓ Revisar, aprobar y verificar que sean implementados los procedimientos de todas las operaciones de la planta farmacéutica.
- ✓ Realizar el seguimiento y dictamen de las no conformidades, desvíos y reclamos de nuestros clientes, y de las acciones correctivas que surgieran a partir de los mismos.
- ✓ Aprobar los cambios que pudieran impactar en la calidad de los productos.
- ✓ Revisar y aprobar los protocolos e informes de validación.
- ✓ Verificar que los equipos e instrumentos utilizados se encuentren dentro del período de calibración sugerido por el área de metrología.
- ✓ Verificar que las calificaciones de los equipos y las validaciones de los sistemas y procesos se encuentren dentro del período establecido por el departamento de validación.
- ✓ Revisión y liberación de la documentación generada durante la fabricación (expedientes de fabricación).
- ✓ Dictamen de los productos durante su fabricación.
- ✓ Aprobación de transferencias tecnológicas.
- ✓ Aprobación de acuerdos técnicos de calidad y cumplimiento de requerimientos de agencias regulatorias.

3. Definición de expediente de fabricación y uso dentro de la industria farmacéutica.

La correcta documentación es esencial en un sistema de calidad y por lo tanto debe estar relacionada con todos los aspectos de las buenas prácticas de fabricación (BPF's). Sus objetivos son definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación, envasado/etiquetado, acondicionado y su control de los mismos, para asegurar que el departamento de calidad tiene toda la información necesaria para decidir el dictamen de liberación del lote de un medicamento para su venta, y para proporcionar una pista de auditoría, que permita la investigación de la historia de cualquier lote de algún producto que se tenga el indicio de ser defectuoso.

La evidencia de que los medicamentos se han fabricado y acondicionado bajo las condiciones prescritas sólo puede mantenerse después de desarrollar sistemas adecuados de registro. La información y las pruebas deben dar garantía de que los medicamentos comercializados son producidos y acondicionados de acuerdo a las especificaciones requeridas por las instancia regulatoria.

La NOM-059-SSA1-2013 que es la norma vigente en México define al expediente de fabricación de lote como:

*“El conjunto de documentos que demuestran que un lote fue fabricado y controlado de acuerdo al documento maestro”^{*1}.*

De tal manera, que expediente de fabricación es el conjunto de documentos de un lote que describen la información completa y detallada de los procesos de producción, acondicionamiento, análisis y liberación de cualquier producto farmacéutico producido a partir de un lote definido por el fabricante y el cual cumple con los procedimientos y normas vigentes.

Estos documentos ayudan a mantener la trazabilidad de los procesos de producción y acondicionamiento, y proporcionan evidencia ante las auditorías para sustentar el cumplimiento regulatorio. Sirve como soporte para realizar nuestras revisiones anuales de producto (RAP), las cuales mediante tratamientos estadísticos arrojan información suficiente para mejorar los procesos.

Un expediente de fabricación ejecutado y estructurado de manera correcta muestra la historia completa del lote y las condiciones bajo las cuales se fabricó proporcionando evidencia para la correcta toma de decisiones en el seguimiento de una queja, desviación, investigación o devolución.

^{*1} NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA-1-2013

Todo expediente de fabricación perteneciente a un lote manufacturado deberá de provenir de un documento maestro sometido ante la entidad regulatoria del país en donde se comercializa, para obtener el registro sanitario del medicamento y es resguardado por la unidad de calidad del fabricante.

*“El registro sanitario, es una Autorización Sanitaria, con la cual deberán contar los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan; equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos, así como los plaguicidas, nutrientes vegetales.”*1*

Este documento maestro deberá de estar conformado por los siguientes elementos:

- Información sometida por el fabricante para la obtención del registro sanitario (ver anexos).
- Orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica, descripción de insumos, concentración de él o los principios activos, fecha de caducidad, tamaño de lote y dosis.

**1 Ley General de Salud (Artículo 368)*

- Procedimiento maestro de producción el cual contiene las instrucciones de elaboración de la forma farmacéutica, equipos utilizados durante la producción, controles en proceso, parámetros críticos, precauciones y equipos de seguridad. En este documento se indican los rendimientos teóricos en cada etapa intermedia así como al final del proceso.
- Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, periodo autorizado de caducidad, tamaño de lote, presentación y una relación completa de los materiales utilizados.
- Procedimiento maestro de acondicionamiento el cual contiene las instrucciones completas del producto, equipos utilizados durante el acondicionado, controles en proceso, parámetros críticos, precauciones y equipos de seguridad. En este documento se indican los rendimientos teóricos del producto terminado así como las conciliaciones de los materiales impresos.
- Especificaciones y métodos analíticos para asegurar que los insumos, granel y producto terminado tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requerida para el uso del medicamento.
- Especificaciones de los materiales utilizados para el envasado primario y secundario.

- Especificaciones de los materiales impresos.

4. Requisitos solicitados de acuerdo a las Normativas Internacionales

Cada país o zona económica está regida por normas o guías que regulan la fabricación de medicamentos, estas normas mencionan los lineamientos mínimos indispensables que deberán cumplir los fabricantes en el momento de realizar la fabricación de sus productos.

En el caso de México, la norma que marca estos lineamientos es la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013 buenas prácticas de fabricación de medicamentos emitida por la SSA; un expediente de fabricación bien ejecutado está alineado con los puntos que se mencionan en esta norma. El expediente de cada lote fabricado deberá contener como mínimo:

- Identificaciones de los insumos surtidos.
- Registros mediante los cuales pueda comprobarse que el producto fue elaborado y controlado de acuerdo con órdenes y procedimientos de fabricación vigentes, entiéndase por fabricación a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.
- Identificación de la limpieza de áreas y equipos.

- Muestras de materiales impresos utilizados en el lote de fabricación.
- Reporte de los resultados del monitoreo ambiental en caso de formas farmacéuticas estériles. Los monitoreos de temperatura y humedad deben ir de acuerdo a lo que establece la NOM-059-SSA1-2013 para clasificar áreas o de acuerdo a las características de los productos.
- Reportes de investigación de las desviaciones o no conformidades que se presenten durante el proceso que incluyan las acciones correctivas y preventivas (CAPA) adoptadas, los responsables y la evidencia de la efectividad de dichas acciones. La manera de demostrar que un plan CAPA es efectivo es observando la recurrencia con la cual se presentan los problemas.
- Por último el expediente de fabricación deberá contar con un registro que avale que el documento fue revisado y dictaminado por la unidad de calidad.

Otro organismo que rige a partir de sus propios lineamientos de fabricación es la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cual utiliza como guía su reporte 45. Los países que se rigen con estas guías son los países de Centroamérica y el Caribe, así como Colombia a través del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

La OMS describe como requisitos mínimos necesarios para la emisión de un expediente de fabricación los siguientes puntos:

- ✓ El expediente de fabricación a procesar, deberá ser una réplica del maestro de lotes vigente y este deberá de ser verificado por calidad antes de su uso.
- ✓ Mantener un registro para cada lote procesado.
- ✓ Los registros que se realicen en este expediente de fabricación deberán reflejar todas las actividades más importantes realizadas durante la fabricación considerando fechas y horas de las etapas, así como la identificación del operador que realizó la actividad. Los documentos deberán de conservarse al menos un año después de la conclusión del periodo de caducidad del producto.
- ✓ Deberá de haber un registro y seguimiento del monitoreo ambiental.
- ✓ Al concluir el proceso el registro deberá de ser firmado y fechado por la persona responsable de producción.
- ✓ Por último, el expediente de fabricación deberá contar con un registro que avale que el documento fue revisado y dictaminado por la unidad de calidad.
- ✓ En este punto la organización mundial de la salud (OMS) al igual que todas las entidades regulatorias marcan que todas las actividades

críticas o de operación deberán de estar estandarizadas a partir de procedimientos normalizados de operación (PNO); algunas actividades consideradas dentro del reporte 45 de la OMS como críticas y que deberán de realizarse a través de un PNO son:

- ❖ Recepción de materias primas, materiales primarios y de envasado impresos.
- ❖ Procedimiento para cada etapa del proceso de Fabricación.
- ❖ Cuarentena.
- ❖ Etiquetado interno.
- ❖ Almacenamiento de las materias primas, los de envasado y de otros materiales.

La entidad que se encarga de regular a los Estados Unidos de Norteamérica es la FDA (*Food and Drug Administration*), la cual se rige a partir del CFR 21 en su parte 11 para el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, este documento establece lo siguiente:

- ✓ Los diversos registros maestros de producción son importantes ya que estos rigen todas las etapas de producción así como los controles que se requieren, si alguno de estos contiene errores se puede afectar al producto de una forma no deseada.

- ✓ Documentar cada paso significativo en la producción y el acondicionado, así como sus respectivos controles. Un registro completo de la fabricación y control puede consistir de varios registros separados los cuales deberán estar fácilmente disponible al auditor cuando así lo requiera.
- ✓ Realizar pruebas de control para mantener dentro de especificaciones los procesos de fabricación.
- ✓ Realizar los cotejos rutinarios de los cálculos de registro de los lotes versus los registros de la fórmula maestra.
- ✓ Es importante que los registros de fabricación de los lotes sean específicos en términos de equipos y condiciones del proceso, es decir, que sean claros en su redacción.
- ✓ Los equipos deberán tener su propio número de identificación los cuales deberán ser únicos.
- ✓ El proceso de fabricación para los productos debe estar normalizado, controlado y validado.
- ✓ Todo registro en la fabricación y control de medicamentos, incluyendo los referentes al empaque y rotulación, deberán ser revisados y aprobados por la unidad de calidad para determinar su cumplimiento con los procedimientos escritos que se han establecido.

- ✓ Todos los lotes deberán de ser aprobados por la unidad de calidad antes de su distribución, se deberá de hacer una revisión minuciosa independientemente de que el lote haya sido distribuido o no, revisando el cumplimiento de los siguientes puntos:
 - ❖ Registros de Producción.
 - ❖ Registros de Control.
 - ❖ Registros de Empaque.
 - ❖ Registros de rotulación.

- ✓ Cualquier discrepancia sin explicar debe de ser cuestionada y extenderse la investigación a otros lotes del mismo producto farmacéutico, u otros productos que puedan estar asociados con la falla o discrepancia específica. Dichas investigaciones deberán contar con un registro escrito y en su cuerpo contener conclusiones, acciones y seguimiento de dicha investigación.

- ✓ Son los primeros en proponer la iniciativa de que los conceptos modernos de manejo de riesgo y sistemas de calidad sean incorporados en la fabricación de productos mientras se mantiene la calidad.

Para FDA el manejo en la administración de riesgo (QRM por sus siglas en inglés) está englobado en seis sistemas de calidad:

- ❖ Calidad.
- ❖ Acondicionamiento.
- ❖ Laboratorio.
- ❖ Materiales.
- ❖ Instalaciones.
- ❖ Producción.

Por lo que en una auditoría completa por esta instancia se revisan por lo menos cuatro de los seis sistemas de calidad.

El entendimiento de los procesos y las tecnologías de control puede apoyar a la reducción de requisitos regulativos. Sin consideraciones de diseño apropiadas, hay un nivel alto de incertidumbre en la identificación de atributos críticos, muestras representativas y cobertura del riesgo para asegurar la calidad del lote y esto puede generar consigo problemas en las Buenas Prácticas de Fabricación.

Hay una relación inversa entre la efectividad de la calidad por diseño y el riesgo del paciente de exponerse a un producto no adecuado.

El proceso de administración de riesgo busca la estabilidad de la manufactura, documentando y manteniendo en todo el ciclo de vida de un proceso el identificar riesgos asociados con la entidad de estudio (producto,

proceso, equipo, sistemas) de tal manera que estima y evalúa los riesgos asociados, controla estos riesgos y monitorea la eficiencia de dichos controles.

Una vez que se tienen identificados los riesgos y sus efectos, se lleva a cabo el proceso de aceptación de los mismos. Es decir, se sabe que existen por lo que se tendrá que realizar un análisis costo-beneficio para saber si vale la pena absorber estos riesgos o evitar los procesos, productos, equipos, sistemas o áreas que los incluyen. Este conjunto de actividades también se conoce como "*risk assessment*" o valoración del riesgo.

5. Diseño del Expediente de Fabricación y su importancia en la trazabilidad de información.

El documento sometido ante la autoridad sanitaria es el elemento clave en la elaboración del expediente de fabricación, en este se describe la formulación y el proceso de fabricación que será plasmado en el expediente de fabricación.

Un diseño del expediente de fabricación correcto define las especificaciones de todos los insumos, métodos de fabricación e inspección y asegura que el personal involucrado en la fabricación conozca que tiene que hacer y cuando hacerlo.

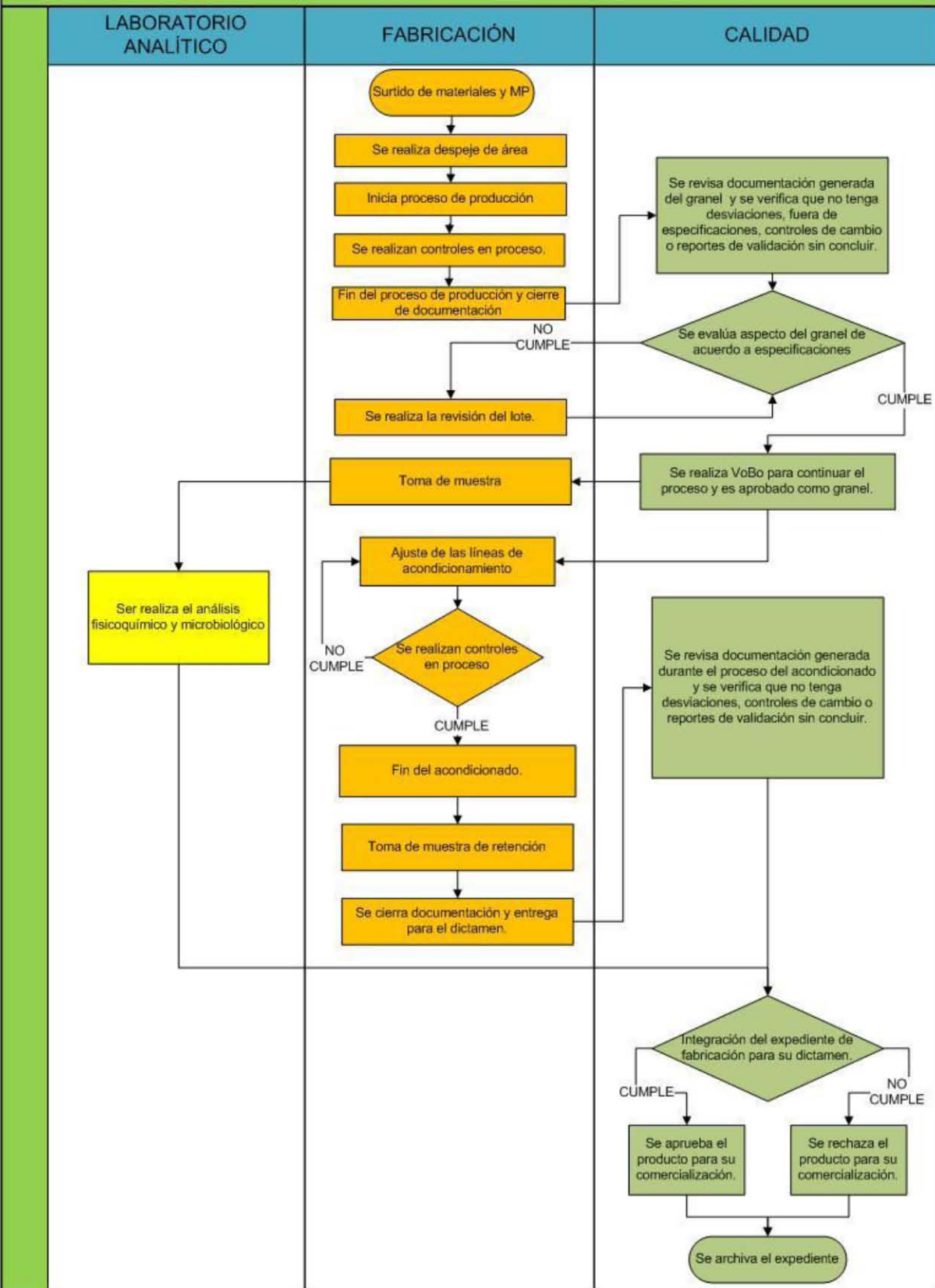
Para diseñar un expediente de fabricación que no consuma mucho tiempo para realizar la carga de información por un usuario, y que contenga la información mínima necesaria para hacer trazable la historia del lote, se debe iniciar con un análisis y establecer dentro de los procesos:

- ¿cuáles son las etapas críticas del mismo?
- ¿qué cuidados debe de considerarse y de cuanto personal se requiere? esto para determinar en qué situaciones es necesario contar con dos personas para realizar alguna prueba, es decir alguien que realice la actividad y alguien que verifique dicha acción.
- ¿existe algún paso dentro del proceso que pudiera poner en riesgo la calidad del producto y en el cual no pueda detectarse la falla en las etapas posteriores?
- Reducir el número de campos a llenar dentro de un expediente de fabricación ayudará al usuario a mantener toda la atención dentro del proceso, reducirá errores documentales y hará más fácil y trazable la búsqueda de información.
- Evaluar la criticidad de las actividades dentro de los procesos ayudará a identificar aquellas en las cuales dos o más áreas realizan por duplicado una misma actividad.

A continuación se muestra un ejemplo en el cual se señala de manera general el flujo de actividades del área de calidad de una empresa farmacéutica dentro de la fabricación de medicamentos hasta la liberación del producto al mercado.

Posteriormente se muestra el mismo proceso con algunas propuestas sugeridas para reducir los tiempos de operación y hacerlos más lineales, así como una tabla comparativa entre ambos diagramas.

LIBERACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA SU VENTA EN EL MERCADO



Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación

Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
Despeje de área.	<p>Verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación dentro de los procesos de producción del granel, tomando en cuenta los principales puntos como son:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Clasificación e identificación de área. b) Limpieza de la misma. c) Que se encuentren libre de materiales ajenos al proceso. d) Que las materias primas utilizadas se encuentren dentro del periodo de uso asignado por el fabricante. e) Que en la calificación o calibración de los equipos a utilizar se encuentren dentro del periodo asignado por las áreas de validación y metrología. f) Que el personal porte con la indumentaria necesaria descrita en el procedimiento de fabricación para realizar el proceso. 	<p>20 minutos de ejecución, sin tomar en cuenta el tiempo de espera que hay entre el comunicado de producción a calidad para que este último realice la actividad.</p>	<p>La actividad es necesaria para conservar la calidad del producto, bajo el concepto de calidad total la propuesta es que dicha actividad deberá ser realizada por el departamento de producción, quien efectúa a cabo el proceso y únicamente debe ser verificada por la unidad calidad durante sus recorridos a las distintas áreas de producción.</p> <p><i>Ventaja de esta propuesta:</i> La actividad la realiza el departamento de producción quien realiza el proceso, reduciendo tiempos de espera en los procesos haciéndolos mas rentables y productivos, sin descuidar la presencia de la unidad de calidad como verificador de los procesos de fabricación, ya que dicha unidad seguirá siendo juez, pero ahora durante el proceso sin tener que ser limitante para que comience un proceso.</p> <p><i>Recomendación:</i> La creación de una lista de verificación descrita en un procedimiento normalizado de operación ayudará a tener un mismo criterio de evaluación que será seguido por ambas partes sin importar que departamento lo realice y en qué momento lo realice.</p>	<p>20 minutos totales, es decir los invertidos por ambas áreas.</p>

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación

Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
<p>Controles de proceso al inicio, medio y término del proceso de producción.</p>	<p>Evaluar mediante un control estadístico el proceso, en los parámetros de: dureza, friabilidad, dimensiones, peso, disgregación, para garantizar de manera complementaria a las pruebas analíticas la aptitud de uso del medicamento.</p>	<p>20 minutos por etapa.</p>	<p>Dichas pruebas son controles que realiza producción durante cada proceso, por tal la propuesta es que únicamente se tomen en cuenta los controles realizados por producción y verificada por calidad durante sus recorridos a las distintas áreas de producción.</p> <p><i>Ventaja de esta propuesta:</i> Al realizarse las mediciones por el departamento de producción durante cada periodo de tiempo definido, será más representativa la evaluación estadística del proceso, ya que al ser controles evaluados durante todo el proceso (y no solo inicio, medio y término del mismo como lo ejecuta la unidad de calidad) estadísticamente será más grande la población y por consiguiente se tendrá un mayor número de datos para evaluar la tendencia del proceso, la unidad de calidad no dejara de tener injerencia en el proceso ya que ellos serán los que dictaminen que el proceso se encuentra dentro de control estadístico y que los resultados están dentro de especificaciones. Evitando así duplicidad de tareas entre ambas áreas y realizando un dictamen con una foto más integral del proceso.</p>	<p>Dependerá del tiempo que tarda el proceso.</p>

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación				
Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
Evaluación física de atributos de apariencia acorde a las especificaciones de análisis.	Evaluar los atributos de los productos mediante especificaciones ya establecidas.	10 minutos promedio por contenedor.	<p>La propuesta es que calidad realice dicha evaluación a lo largo del proceso y recolecte la muestra necesaria para los distintos análisis durante sus recorridos a las distintas áreas de producción, con el fin de evaluar cómo se comporta el producto durante la producción.</p> <p><i>Ventaja de esta propuesta:</i> Se tiene una mejor evaluación de todo el lote y no solo de la parte final del llenado de cada contenedor, de igual forma se tiene un mejor tiempo de respuesta en caso de que el producto presente algún atributo fuera de especificación y sea necesario corregir el proceso.</p> <p><i>Recomendación:</i> Para los procesos que requieren una evaluación hasta el final de todas las etapas de producción, por ejemplo la producción de tabletas recubiertas, la evaluación y toma de muestra tendrá que realizarse hasta concluida cada carga.</p>	5 minutos por visita de calidad a cada proceso.

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación				
Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta
Toma de muestra.	Recolectar el producto para que sea analizado fisicoquímicamente y microbiológicamente.	2 minutos por contenedor.	<p>La propuesta está en que Producción sea el encargado de recolectar las muestras representativas a lo largo del proceso, cuando tomen muestra para sus controles en proceso, y cuando la producción del granel lo permita o al final de las etapas de producción, por ejemplo en el recubrimiento de las tabletas cuando se vacíen las cargas.</p> <p><i>Ventaja de esta propuesta:</i> Se tomará una muestra más representativa ya que se realizará a lo largo del proceso. La actividad la realiza el departamento de producción quien realiza el proceso, reduciendo tiempos de espera en los procesos haciéndolos mas rentables y productivos, sin descuidar la presencia de la unidad de calidad como verificador de los procesos de fabricación, ya que dicha unidad seguirá siendo juez, pero ahora durante el proceso sin tener que ser limitante para que comience un proceso.</p> <p><i>Recomendación:</i> La manipulación del operador de producción, al no tener clara la importancia de un buen manejo de muestras, puede ocasionar problemas en los resultados analíticos. Esto se puede minimizar capacitando a cada operador en la toma, manejo y sensibilidad del producto al momento de ser manipulado y como este mal manejo puede afectar los siguientes pasos.</p>	1 minuto por toma

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación				
Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
Análisis físico de la muestra representativa.	<p>Evaluar las características físicas del producto como pueden ser:</p> <p>a) Disgregación. b) Friabilidad. e) Peso. f) Dimensiones. g) Dureza.</p> <p>Entre otras, de acuerdo a las especificaciones de análisis.</p>	30 minutos promedio dependiendo la prueba.	<p>En el ejemplo que yo planteo la unidad de calidad dentro de la planta realiza dicha prueba, por lo que la propuesta es, que dicha actividad sea transferida al laboratorio de análisis químico, para que sea dicho departamento, quien englobe y ejecute todas las pruebas analíticas; de tal manera que, se centralicen las actividades.</p> <p>Otra opción es realizar un comparativo entre lo que se ejecuta como control en proceso y lo que solicita la prescripción de análisis, y mediante un análisis de riesgo evaluar, si es factible, tomar los resultados de los controles en proceso, como datos que puedan ser reportados en los certificados de análisis y así evitar realizar la prueba por duplicado. Esta opción es viable, si y solo si, los equipos con los que se realizan las pruebas de control en proceso son automatizadas y se encuentran calificadas.</p> <p><i>Ventajas de la propuesta:</i> si se decide redefinir las actividades, el proceso se vuelve más lineal y permite al área de calidad que se encuentra en los procesos liberar tiempo, para aportar más valor en los recorridos que realice dentro de las áreas productivas.</p> <p>Por otro lado si la evaluación del riesgo de tomar los resultados del control en proceso es baja ayudaría a no consumir recursos tanto humanos como monetarios al reducir el uso de los equipos o el consumo de reactivos (si aplica).</p>	Puede variar desde los 30 minutos promedio hasta que no consuma tiempo de acuerdo a la evaluación de riesgo.

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación				
Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
Aprobación física del granel para continuar el proceso.	Una vez que se evaluó aspecto y se realizaron las pruebas físicas autorizar el granel para que continúe al siguiente paso en la fabricación.	Es variable ya que depende de los resultados físicos.	<p>La propuesta es que dicha autorización la realice calidad una vez concluido el proceso de producción, ya que durante el proceso calidad evaluó el aspecto, controles en proceso, las buenas prácticas de fabricación y la documentación, teniendo así todo el soporte que sustenta que el producto tiene la calidad requerida. Las pruebas químicas y microbiológicas servirán para dar soporte a la liberación final como producto terminado y serán estos los requerimientos necesarios para dar un dictamen a nivel de producto terminado.</p> <p><i>Ventajas de esta propuesta:</i> Como cadena operativa se reducen los tiempos ya que no se requiere tener un resultado adicional para continuar con el proceso de fabricación ya que el soporte para la toma de decisiones los evalúa a lo largo de la producción del granel.</p>	1 minuto en lo que se le da aviso al área de calidad.

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación

Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
Despeje de línea.	Verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación dentro de los procesos de acondicionado, tomando en cuenta los principales puntos como son: clasificación de área, limpieza de la misma, limpieza en la línea verificando que no se encuentren materiales ajenos al proceso, vigencia de las materias primas utilizadas, vigencia en la calificación o calibración de los equipos a utilizar.	20 minutos de ejecución sin tomar en cuenta el tiempo de espera que hay entre el comunicado de producción a calidad para que realice la actividad y la ejecución de la misma.	<p>La actividad es necesaria para conservar la calidad del producto, y bajo el concepto de calidad total la propuesta es que dicha actividad deberá ser realizada por el departamento de producción, quien lleva a cabo el proceso y únicamente es verificada por calidad durante sus recorridos a las distintas líneas de acondicionado.</p> <p><i>Ventaja de esta propuesta:</i> La actividad la realiza el departamento de producción quien realiza el proceso, reduciendo tiempos de espera en los procesos haciéndolos mas rentables y productivos, sin descuidar la presencia de la unidad de calidad como verificador de los procesos de fabricación, ya que dicha unidad seguirá siendo juez, pero ahora durante el proceso sin tener que ser limitante para que comience un proceso.</p> <p><i>Recomendación:</i> La creación de una lista de verificación descrita en un procedimiento normalizado de operación ayudará a tener un mismo criterio de evaluación que será seguido por ambas partes sin importar que departamento lo realice y en qué momento lo realice.</p>	20 minutos totales, es decir los invertidos por ambas áreas.

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación

Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
Controles en el proceso de acondicionamiento.	Garantizar un control de las condiciones de la línea de acondicionamiento mediante diferentes variables de respuesta como son: hermeticidad, pruebas de visión, así como distintas pruebas a los materiales.	20 minutos totales por reto.	<p>Dichas pruebas son controles que realiza producción durante cada proceso y en diferentes tiempos; por tal, la propuesta es que únicamente se tomen en cuenta los controles realizados por producción, para evaluar las condiciones de la línea durante el acondicionamiento, y únicamente la unidad de calidad verificará aleatoriamente, al menos una vez durante el acondicionado del lote evaluado, para verificar que los retos se realizan de manera correcta y confiable.</p> <p><i>Ventaja de esta propuesta:</i> Se reduce el tiempo total del proceso haciéndolo mas lineal, ya que cuando calidad solicita los retos del proceso, es necesario que se detenga el proceso para realizar algunas pruebas, y esto ocasiona pérdidas en los tiempos de producción.</p>	10 minutos totales por reto.

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación

Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
Inspección por tarima acondicionada	Evaluar los atributos de los productos mediante especificaciones ya establecidas.	20 minutos promedio por tarima.	<p>La propuesta es que calidad realice dicha evaluación a lo largo del proceso durante sus recorridos a las distintas áreas de producción con el fin de evaluar cómo se comporta durante el acondicionado.</p> <p><i>Ventaja de esta propuesta:</i> Se tiene una mejor evaluación de todo el lote desde los materiales surtidos, de igual forma se tiene un mejor tiempo de respuesta en caso de que el producto presente algún atributo fuera de especificación y sea necesario corregir el proceso.</p>	10 minutos por visita de calidad a cada proceso.
Toma de muestra de retención.	Recolectar producto suficiente para llevar a cabo dos análisis completos, dicha toma se distribuye al inicio, medio y término del acondicionado.	3 minutos por etapa.	<p>La propuesta está en que el departamento de producción sea el encargado de recolectar las muestras de retención a lo largo del proceso.</p> <p><i>Ventaja de esta propuesta:</i> Se tomará una muestra más representativa ya que se realizará a lo largo del proceso.</p> <p><i>Recomendación:</i> La manipulación del operador de producción al no tener clara la importancia de un buen manejo de muestras puede ocasionar problemas en los resultados analíticos. Esto se puede minimizar capacitando a cada operador en la toma, explicando la sensibilidad del producto al momento de ser manipulado y como este mal manejo puede afectar los siguientes pasos.</p>	3 minutos por toma

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación

Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
Revisión del la documentación generada durante el granel y el acondicionado.	Evaluar las buenas prácticas de documentación dentro de la papelería generada, conservando siempre la trazabilidad de los procesos.	45 minutos por expediente	<p>La propuesta es que calidad realice la revisión documental a lo largo del proceso evaluando de la misma manera no solo expedientes de fabricación sino que también bitácoras de los equipos y procesos, así como una evaluación <i>in situ</i> de lo que son las buenas prácticas de fabricación.</p> <p><i>Ventajas de esta propuesta:</i> se evalúa de una manera más detallada y objetiva la documentación generada durante el proceso conservando así la trazabilidad en los procesos.</p>	30 minutos por expediente, este tiempo se ve abatido ya que la información relacionada se mantiene al alcance mientras se realiza la revisión <i>in situ</i> .

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación

Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
<p>Verificación en los sistemas correspondientes para detectar que no existan:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Fuera de especificaciones. b) Controles de Cambio. c) Desviaciones. d) Reportes de validación sin concluir. 	<p>Corroborar en los sistemas de control de la compañía, los diferentes sistemas de calidad para garantizar que el producto no tiene alguna no conformidad o está en proceso de ser validado o en un control de cambio.</p>	<p>15 minutos por lote.</p>	<p>La propuesta es mantener inmerso al equipo de Calidad en los procesos revisando toda la documentación generada durante los procesos, así como las buenas prácticas de fabricación; se sugiere adquirir una nueva postura de Calidad, donde dicha área trabaja como soporte del área productiva y la Calidad se vuelve Total resguardada por todos los que intervienen en los procesos, enfocados en un mismo objetivo, la fabricación de medicamentos seguros.</p> <p><i>Ventajas de esta propuesta:</i> Al estar presentes las áreas de Calidad durante la revisión de la documentación de los procesos se lograrán que sean detectadas las investigaciones para las no conformidades, y generar con ello un plan CAPA efectivo que ayude a la mejora continua. Se logrará tener un control de aquellos procesos que se encuentren en validación o inmersos en un control de cambios.</p> <p>Se tendrá una segunda revisión adicional a la realizada por el equipo de producción logrando así que tanto el departamento de producción como la unidad de calidad trabajen en conjunto, solventando deficiencias y colaboran como equipo, realizando productos de calidad.</p>	<p>El tiempo estará en función de cada proceso.</p>

Actividades realizadas por calidad para verificar los procesos de fabricación

Actividad.	Objetivo de la actividad.	Tiempo de ejecución.	Propuesta.	Tiempo de ejecución de la propuesta.
Dictamen del producto.	Dar un veredicto del producto de acuerdo a todos los controles que dan soporte a la toma de decisión, buscando siempre la seguridad y calidad del producto e integridad del consumidor.	15 minutos por lote.	Con la propuesta sugerida, la unidad de calidad encargada de dar el dictamen final de los productos para ser enviados al mercado, ya no se encargará de realizar algún tipo de revisión al expediente de fabricación y a los sistemas de calidad, ya que dichas actividades se realizaron a lo largo del proceso por la misma unidad de calidad y únicamente se encargará de dar el dictamen en los sistemas correspondientes.	10 minutos por lote.
Disposición final del expediente de fabricación.	Almacenaje del expediente de fabricación que contiene la historia de un lote para ser consultado cuando así se requiera.	15 minutos por lote.	La disposición final del producto será más ágil ya que una vez que el expediente de fabricación de cada lote es conformado y dictaminado, este podrá ser enviado al archivo de lotes destinado para su almacenaje.	5 minutos por lote.

6. Sugerencias.

a) En la mayoría de las regulaciones internacionales se menciona en un apartado la importancia de verificar las actividades que tienen criticidad en el proceso a través de una segunda persona, el grado de criticidad lo asigna el fabricante analizando: ¿cómo puede la actividad alterar la calidad del producto?; ¿esta actividad necesita una segunda verificación de acuerdo a lo indicado en la regulación a donde será enviado el producto? Por tal motivo se deberá tomar en cuenta en el momento de generar un nuevo expediente maestro, cuales son estas actividades y si éstas se encuentran indicadas en la regulación del país destino para así considerarlas y dejar un apartado para que los operadores o encargados del proceso o actividad firmen de "visto bueno", esta medida ayudará a eliminar tiempo de revisión de la documentación, se evitarán posibles desviaciones o retrasos en los procesos donde solo hay una persona que prepara y ejecuta la fabricación del medicamento, también les dará a los responsables del proceso una guía para conocer cuáles son esas etapas críticas donde se necesita mayor atención para colocar segundo operador.

b) Para cubrir la regla de los "cuatro ojos" (segundas revisiones) que marcan algunas regulaciones, se recomienda hacer una lista de verificación donde se indiquen los puntos clave del proceso, como son: descripción del proceso, número de lote , identificación del área con el producto que se está

fabricando, lotes precedentes, limpiezas de instalaciones, equipos y utensilios, calibración de equipos e instrumentos y vigencia de los mismos, si se cuenta con sensores verificar las condiciones de humedad y temperatura del cuarto de fabricación, acabados sanitarios de los cuartos de fabricación y condiciones de los mismos, uso correcto de la indumentaria del operador de acuerdo al procedimiento normalizado de operación correspondiente, correcto almacenaje de utensilios, cumplimiento en las condiciones de operación de los equipos de fabricación, verificación de los controles en proceso, verificación de rendimientos y conciliaciones, correcta identificación y almacenaje de cuñetes o tarimas donde se hace la recepción del producto y mermas obtenidas durante los ajustes o fallas, por mencionar algunas; para las líneas de acondicionamiento además se deberá tomar en cuenta la verificación de los datos variables descritos en los materiales de empaque con respecto a lo indicado en la orden de acondicionamiento, verificación de las versiones de los materiales de acuerdo a lo registrado ante la entidad regulatoria, verificación y registro en la orden del periodo de caducidad de acuerdo a lo reportado ante las autoridades con respecto a los estudios de estabilidad obtenidos para ese producto, verificación del formato y fecha de caducidad correcta de acuerdo a lo solicitado por el país destino. El uso de esta lista de verificación deberá llevarse a cabo por las áreas de calidad y producción las cuales son responsables de los procesos, de esta manera además de realizar las segundas verificaciones se homologan criterios entre ambas áreas y se cubren

los requerimientos mínimos indispensables para la fabricación de medicamentos, otra ventaja es que ambas áreas trabajan en equipo para solucionar incidentes ocurridos durante los procesos.

c) Para la liberación de lotes al mercado es necesario contar con resultados analíticos satisfactorios, por tal motivo se recomienda dividir esta actividad en dos secciones:

1) La liberación del granel, podrá realizarse observando los controles en proceso obtenidos durante todo el proceso por el área de producción, estos controles deberán estar dentro de especificaciones, así como el aspecto del producto después de su inspección visual durante el muestreo del granel, además el encargado de calidad o el asignado deberá de considerar el cumplimiento de los puntos de la lista de verificación y lo descrito en el expediente de fabricación para asegurar la trazabilidad de la información en caso de detectarse alguna no conformidad. Una vez considerados estos puntos como satisfactorios el asignado podrá identificar el granel como aprobado para continuar el proceso de fabricación.

2) Por otra parte la liberación al mercado de un lote como producto terminado será limitada por el resultado analítico, el cual deberá estar dentro de especificaciones y de acuerdo a lo descrito en la prescripción de análisis sometida a la instancia regulatoria, el procedimiento de

acondicionamiento deberá ser revisado por el encargado de calidad o asignado a lo largo del proceso de acondicionamiento y cuando ejecute su lista de verificación. El cual de la misma forma que el expediente de fabricación del granel este procedimiento deberá de describir correctamente los pasos, condiciones y controles necesarios para realizar el acondicionado y todos deberán de ser trazables y dentro de especificaciones. Para que de esta forma una vez que se concluya el proceso de acondicionado solo se empate con los resultados analíticos y se le pueda dar el dictamen correspondiente.

d) En lo referente al sistema de desviaciones se deberá realizar la investigación inmediatamente después de que ocurra, se recomienda formar grupos multidisciplinarios de las distintas áreas involucradas, de preferencia expertos de cada proceso que se reúnan para dar solución y definir la causa raíz, y así desarrollar un buen plan CAPA (plan de acciones correctiva y acciones preventivas), que ayudará a que el problema se erradique permanentemente. Esto se puede lograr teniendo un sistema CAPA amigable al usuario para que se le pueda dar trazabilidad y seguimiento, esto sensibilizará al personal para que entiendan la importancia que tiene el mantener la trazabilidad de los procesos además que al conformar un grupo con los verdaderos expertos del proceso se le dará la importancia y un lugar que los hará trabajar de una manera más activa dentro de la organización. La manera de tener CAPA's (acciones correctivas y acciones preventiva)

efectivas, se logra haciendo uso de herramientas de calidad como son el diagrama de Ishikawa en el cual se consideran los seis puntos principales que puedan estar afectando un proceso: mano de obra, materiales, maquinaria, métodos, mediciones y medio ambiente, aunado a esto el ser concisos y claros en la descripción del problema que se presenta puede ayudar a enfocarse más fácil en el problema teniendo siempre las premisas ¿Cuándo se incumplió? ¿Dónde se incumplió? ¿Quién lo incumplió? ¿Qué se incumplió? ¿Cómo se incumplió? Estos grupos multidisciplinarios aportarán su experiencia y conocimiento a través de una lluvia de ideas a los puntos necesarios para generar un diagrama de Ishikawa completo que realmente enfoque y detecte la causa raíz y así de la misma forma se genere un Plan CAPA efectivo que permita no reincidir en una no conformidad.

Otra herramienta útil es la de los 5 ¿Por qué?, en dicha herramienta los usuarios parten de la falla inicial a partir del problema, empiezan a indagar la causa raíz, preguntándose ¿por qué? en cada uno de los razonamientos que se va obteniendo, de tal forma que llegará el instante en que no puedan justificar el punto localizado, identificando así la posible causa raíz.

e) Se recomienda cuando se requiera realizar alguna modificación en el proceso, instalaciones u operaciones regulares que puedan poner en riesgo la calidad del producto, se deberá de realizar un buen manejo del riesgo, realizando un análisis mediante una tabla AMEF (análisis de modo y efecto de

falla), esta herramienta identifica características de diseño o de proceso críticas o significativas que requieren controles especiales para detectar las fallas ayudando a preverlas antes de que ocurran. El buen uso y desarrollo de esta herramienta además de ayudar a reducir el riesgo contemplando todas las posibles variables ayudará a la trazabilidad de las actividades.

7. Conclusiones.

A lo largo de la cadena productiva dentro de la industria farmacéutica se obtienen datos y valores que indican la historia de los procesos dentro de la fabricación, es por eso que la trazabilidad de la información dentro del proceso mismo se vuelve muy importante, con el presente trabajo se logra el objetivo de que a través de lo indicado en distintas regulaciones, se obtenga un resumen de conocimientos y estrategias que puedan ayudar para mejorar el proceso de liberación de medicamentos para su venta.


BIBLIOGRAFÍA.

- ✓ **NOM-059-SSA-2013, Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Publicado en el diario oficial de la federación el 22 de julio de 2013.**
- ✓ **NOM-072-SSA-2012, Etiquetado de Medicamentos. Publicado en el diario oficial de la federación el 21 de noviembre de 2012.**
- ✓ **NOM-073-SSA-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.**
- ✓ **Guías PIC enfocadas en Sistemas Computarizados y validación 2007.**
- ✓ **U.S. Foods and Drug Administration. "Title 21, parts 11, 58, 210, 211 and 820". Washington: Government printing Office 2001.**
- ✓ **European Commission. Enterprise and Industry. The rules governing medicinal products in the European Union, Volume IV. Medicinal products for Human and Veterinary Use: Good manufacturing Practice. october 2005.**
- ✓ **Anvisa. Guías relacionados a Garantia du Qualidade. 2007, Brasil.**
- ✓ **ICH Q 10. Quality Systems, junio 2008.**

✓ **ICH Q 8. Pharmaceutical Development. noviembre 2008.**

✓ **ICH Q 9. Quality risk Management. noviembre 2005 .**


ANEXOS

	COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA	Hoja 1 de 2
	DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS	
	INDICE DE LA DOCUMENTACIÓN PARA INGRESO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO PARA MOLÉCULAS NUEVAS.	


Color asignado: Verde oscuro

DOCUMENTACIÓN / INFORMACIÓN	FOLIO EN QUE SE ENCUENTRA
MODULO I. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL	
1.1. Comprobante de pago de derechos	
1.2. Licencia sanitaria	
1.3. Aviso de responsable sanitario	
1.4. Proyectos de etiqueta (Marbetes)	
1.5. Instructivo	
1.6. Información para prescribir en su versión amplia	
1.7. Información para prescribir en su versión reducida	
1.8. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del (os) fármaco (s)	
1.9. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del medicamento.	
1.10. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del diluyente	
1.11. Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior:	
1.11.1 Certificado de Libre Venta o equivalente	
1.11.2 Carta de representación	
1.12. Denominación distintiva (comercial)	
1.13. Información patente del (os) fármaco (s)	
1.14. Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta (en territorio nacional, si aplica).	
1.14.1 Licencia, certificado que acredite que la empresa cuenta con permiso para fabricar	
1.14.2 Certificado de buenas prácticas de fabricación para maquiladores nacionales o extranjeros	
1.14.3 Documento que acredite al representante legal en México.	
1.14.4 Unidad de Farmacovigilancia reconocida por el CNFV	
1.14.5 Licencia sanitaria del maquilador (si procede)	
1.14.6 Licencia de acondicionamiento del acondicionador secundario (si procede)	
1.14.7 Aviso de funcionamiento del distribuidor (medicamentos no controlados)	
1.14.8 Convenio con tercero autorizado para análisis (cuando el importador o representante legal no es filial)	
1.15. Conclusiones de la reunión con el Comité de Moléculas Nuevas	
MODULO II. INFORMACIÓN DE CALIDAD	
2.1 Fármaco (Que integra el medicamento y el diluyente si aplica)	
2.1.1 Información de fabricación	
2.1.2 Información general	
2.1.3 Control del fármaco	
2.1.3.1 Especificaciones con su justificación	
2.1.3.2 Monografía	
2.1.3.3 Métodos analíticos	
2.1.3.4 Validación de métodos analíticos	
2.1.3.5 Certificado analítico	
2.1.4 Información del sistema contenedor-cierre	
2.1.5 Estabilidad	
2.1.5.1 Informe de estabilidad	
2.2 Aditivos (del medicamento y diluyente si aplica)	
2.2.1 Control de los aditivos	
2.2.1.1 Monografía	
2.2.1.2 Especificaciones	
2.2.1.3 Función de los aditivos	
2.2.1.4 Métodos analíticos	
2.2.1.5 Validación de los métodos que no sean farmacopeicos	

La información contenida en el presente documento es de carácter informativo, más no limitativo. Por lo que la COFEPRIS podrá solicitar mayor información a fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud

	COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA	Hoja 2 de 2
	DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS	
	INDICE DE LA DOCUMENTACIÓN PARA INGRESO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO PARA MOLÉCULAS NUEVAS.	


2.2.1.6	Certificados analíticos	
2.2.2	Aditivos nuevos: Información de seguridad de uso.	
2.3	Producto terminado (medicamento y diluyente si aplica)	
2.3.1	Desarrollo farmacéutico	
2.3.2	Fórmula cuali-cuantitativa	
2.3.3	Información de fabricación:	
2.3.3.1	Descripción del proceso de fabricación	
2.3.3.2	Diagrama de flujo del proceso	
2.3.3.3	Controles en proceso	
2.3.3.4	Carátulas de las ordenes de producción/acondicionamiento	
2.3.4	Controles del producto terminado.	
2.3.4.1	Monografía	
2.3.4.2	Especificaciones	
2.3.4.3	Métodos analíticos	
2.3.4.4	Validación de los métodos de análisis cuando no sean farmacopeicos	
2.3.4.5	Certificados analíticos	
2.3.4.6	Métodos analíticos, referencia y resultados de las pruebas de hermeticidad o la que aplique	
2.3.5	Estudios de estabilidad	
2.3.5.1	Protocolo de estabilidad	
2.3.5.2	Resultados tabulados	
2.3.5.3	Evidencia analítica generada al inicio y final del estudio	
2.3.5.4	Estudio de estabilidad de la mezcla	
2.3.5.5	Conclusiones	
2.3.6	Sistema contenedor cierre.	
2.3.6.1	Descripción y capacidad del envase primario	
2.3.6.2	Descripción y capacidad del envase secundario	
2.3.6.3	Descripción y capacidad de dispositivos anexos	
MÓDULO III. INFORMACIÓN ESTUDIOS PRECLÍNICOS.		
3.1.	Estudios preclínicos	
3.1.1	Estudios farmacodinámicos	
3.1.2	Estudios farmacocinéticos	
3.1.3	Toxicología	
MÓDULO IV. INFORMACIÓN ESTUDIOS CLÍNICOS.		
4.1.	Estudios Fase I	
4.2.	Estudios Fase II	
4.3.	Estudios Fase III	
4.4.	Estudios Fase IV (si aplica)	
4.5.	Para combinaciones: Estudios riesgo beneficio.	

	COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA	Hoja 1 de 1
	DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS	
	PLANTILLA DE INFORMACIÓN PARA UNA REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS	

Llene el siguiente formato con los datos que solicita para su autorización. Este formato lo puede entregar en electrónico o impreso.

DATOS	INFORMACIÓN REQUERIDA POR EL SOLICITANTE
1. Razón social del establecimiento titular del registro	
2. Domicilio del establecimiento titular del registro	
3. Denominación distintiva	
4. Denominación genérica	
5. Clasificación Artículo 226 LGS	
6. Forma Farmacéutica	
7. Razón social del fabricante (s) del (os) fármaco (s)	
8. Domicilio del establecimiento (s) fabricante (s) del (os) fármaco (s)	
9. Razón social del establecimiento (s) fabricante (s) del medicamento	
10. Domicilio del establecimiento (s) fabricante (s) del (os) medicamento	
11. Razón social del establecimiento (s) acondicionador (es) del medicamento	
12. Domicilio del establecimiento (s) acondicionador (es) del (os) medicamento	
13. Razón social del establecimiento (s) distribuidor (es) del medicamento	
14. Domicilio del establecimiento (s) distribuidor (es) del (os) medicamento	
15. Razón social del establecimiento (s) importador (es) del medicamento	
16. Domicilio del establecimiento (s) importador (es) del (os) medicamento	
17. Presentaciones	
18. Envase primarios para (forma farmacéutica):	
19. Vida útil	
20. Indicación terapéutica	
21. Contraindicaciones.	
22. Fórmula para la presentación en: (forma farmacéutica)	
23. Notas al calce de la fórmula	
24. Vía de administración:	
25. Envase secundario	


La información contenida en el presente documento es de carácter informativo, más no limitativo. Por lo que la COFEPRIS podrá solicitar mayor información a fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud

	COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA	Hoja 1 de 2
	DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS	
	INDICE DE LA DOCUMENTACIÓN PARA INGRESO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO PARA GENÉRICOS	

Color asignado: Rosa

DOCUMENTACIÓN / INFORMACIÓN	FOLIO EN QUE SE ENCUENTRA
MODULO I. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL	
1.1. Comprobante de pago de derechos	
1.2. Licencia sanitaria	
1.3. Aviso de responsable sanitario	
1.4. Proyectos de etiqueta (Marbetes)	
1.5. Instructivo	
1.6. Información para prescribir en su versión amplia	
1.7. Información para prescribir en su versión reducida	
1.8. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del (os) fármaco (s)	
1.9. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del medicamento.	
1.10. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del diluyente (si aplica)	
1.11. Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior:	
1.11.1. Certificado de Libre Venta o equivalente	
1.11.2. Carta de representación	
1.12. Denominación distintiva (comercial)	
1.13. Información patente del (os) fármaco (s)	
1.14. Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta (en territorio nacional, si aplica).	
1.14.1. Licencia, certificado que acredite que la empresa cuenta con permiso para fabricar	
1.14.2. Certificado de buenas prácticas de fabricación para maquiladores nacionales o extranjeros	
1.14.3. Documento que acredite al representante legal en México.	
1.14.4. Unidad de Farmacovigilancia reconocida por el CNFV	
1.14.5. Licencia sanitaria del maquilador si procede	
1.14.6. Licencia de acondicionamiento del acondicionador secundario si procede	
1.14.7. Aviso de funcionamiento del distribuidor (medicamentos no controlados)	
1.14.8. Convenio con tercero autorizado para análisis (cuando el importador o representante legal no es filial)	
MODULO II. INFORMACIÓN DE CALIDAD	
2.1. Fármaco (Que integra el medicamento y el diluyente si aplica)	
2.1.1. Información de fabricación	
2.1.2. Información general	
2.1.3. Control del fármaco	
2.1.3.1. Especificaciones con su justificación	
2.1.3.2. Monografía	
2.1.3.3. Métodos analíticos	
2.1.3.4. Validación de métodos analíticos	
2.1.3.5. Certificado analítico	
2.1.4. Información del sistema contenedor-cierre	
2.1.5. Estabilidad	
2.1.5.1. Informe de estabilidad	
2.2. Aditivos (del medicamento y diluyente si aplica)	
2.2.1. Control de los aditivos	
2.2.1.1. Monografía	
2.2.1.2. Especificaciones	

La información contenida en el presente documento es de carácter informativo, más no limitativo. Por lo que la COFEPRIS podrá solicitar mayor información a fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud

 <small>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</small>	COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA	Hoja 2 de 2
	DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS	
	INDICE DE LA DOCUMENTACIÓN PARA INGRESO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO PARA GENÉRICOS	

2.2.1.3. Función de los aditivos	
2.2.1.4. Métodos analíticos	
2.2.1.5. Validación de los métodos que no sean farmacopeicos	
2.2.1.6. Certificados analíticos	
2.2.2. Aditivos nuevos: Información de seguridad de uso.	
2.3. Producto terminado (medicamento y diluyente si aplica)	
2.3.1. Desarrollo farmacéutico	
2.3.2. Fórmula cuali-cuantitativa	
2.3.3. Información de fabricación	
2.3.3.1. Descripción del proceso de fabricación	
2.3.3.2. Diagrama de flujo del proceso	
2.3.3.3. Controles en proceso	
2.3.3.4. Carátulas de las ordenes de producción/acondicionamiento	
2.3.4. Controles del producto terminado.	
2.3.4.1. Monografía	
2.3.4.2. Especificaciones	
2.3.4.3. Métodos analíticos	
2.3.4.4. Validación de los métodos de análisis cuando no sean farmacopeicos	
2.3.4.5. Certificados analíticos	
2.3.4.6. Método analítico, referencia y resultados de las pruebas de hermeticidad o la que aplique	
2.3.5. Estudios de estabilidad	
2.3.5.1. Protocolo de estabilidad	
2.3.5.2. Resultados tabulados	
2.3.5.3. Evidencia analítica generada al inicio y final del estudio	
2.3.5.4. Estudio de estabilidad de la mezcla	
2.3.5.5. Conclusiones	
2.3.6. Sistema contenedor cierre.	
2.3.6.1. Descripción y capacidad del envase primario	
2.3.6.2. Descripción y capacidad del envase secundario	
2.3.6.3. Descripción y capacidad de dispositivos anexos	
MÓDULO III. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA	
3.1. TIPO DE PRUEBA(seleccione): <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> A(3) <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	
3.1.1. Tamaño de partícula	
3.1.2. Orden de producción de los lotes de prueba	
3.1.3. Certificado analítico del medicamento de referencia y de prueba	
3.1.4. Perfiles de disolución	
3.1.5. Validación del método analítico	
3.1.6. Resultados y conclusiones del estudio	

La información contenida en el presente documento es de carácter informativo, más no limitativo. Por lo que la COFEPRIS podrá solicitar mayor información a fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud