



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

APLICACIÓN DE LAS GUÍAS Q9 Y Q10 DE LA ICH PARA EL
CUMPLIMIENTO DE LOS REQUERIMIENTOS DEL SISTEMA
DE GESTIÓN DE CALIDAD ESTABLECIDOS POR LA
NOM-059-SSA1-2013.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FARMACIA

P R E S E N T A:

LUIS EDUARDO PRADO ARROYO

ASESORA

M. EN I. CLAUDIA MARIANO HERNÁNDEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Aplicación de la guías Q9 y Q10 de la ICH para el cumplimiento de los requerimientos del sistema de gestión de calidad establecidos por la NOM-059-SSA1-2013

Que presenta el pasante: Luis Eduardo Prado Arroyo

Con número de cuenta: 307149277 para obtener el Título de: Licenciado en Farmacia

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 ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 4 de Junio de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.F.C. María Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
SECRETARIO	M.I. Claudia Mariano Hernández	
1er. SUPLENTE	Dr. José Juan Escobar Chávez	
2do. SUPLENTE	M.C. Gabriela Rodríguez Patiño	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HMI/mmgm

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Dios, por las bendiciones y los ángeles puestos en mi camino; así como por los retos y dificultades que me ha hecho enfrentar y, al mismo tiempo, ayudado a superar.

A mis padres: Mario Prado Enríquez y Elda Arroyo Sarabia, por su inmenso amor, el cual se tradujo en el esfuerzo, los sacrificios y la dedicación que me permiten hoy tener un título universitario, por lo que este mérito es suyo al 100%, los amo, me siento orgulloso de ustedes y les estaré eternamente agradecido.

A mis hermanos: Mario Alberto Prado Arroyo e Isamar Prado Arroyo, por ser también mis más grandes amigos y ser parte de los mejores momentos de mi vida.

A mis Abuelos paternos (Papi y Mami), y maternos (Tita y Toño), por su incondicional apoyo emocional y económico, y por ser los grandes ejemplos de vida que me continúan inspirando a ser una persona de bien. Junto a ustedes agradezco a **mis tíos y primos** de las **Familias Prado y Arroyo**, por su gran generosidad y solidaridad.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por proporcionar una formación de excelencia, la cual por ser altamente reconocida en el mercado laboral, facilita que se nos abran las puertas con confianza.

A mis amigos: Araceli Gabriel, Claudia Islas, Roberta Muñoz, Fabiola Sánchez, Raymundo Urbina. Raúl Sampieri, Johana Arroyo, Evelin Villegas, Mario Cano, Nancy Muro y Andrés Trenado. Quienes dieron a los 4 años de carrera ese toque especial que quedará siempre en mi memoria y corazón.

A mi asesora, a quien debo gran porcentaje de este trabajo, y quien como maestra, coordinadora y como Claudia Mariano, el ser humano, me ayudó a vencer obstáculos importantes para lograr la titulación.

A mis sinodales: María Eugenia Posada, Beatriz Maya, Gabriela Rodríguez, y José Juan Escobar, porque además de haber aportado a este trabajo valiosas mejoras, fueron en su momento los mejores profesores en su materia y, fuera del aula, muy buenos consejeros.



CONTENIDO:

ÍNDICE DE TABLAS.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
ABREVIATURAS.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	11
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS PARTICULARES.....	11
1. CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO.....	12
1.1. Las Buenas Prácticas de manufactura (BPM).....	12
1.1.1. Definición y objetivo de las BPM.....	12
1.1.2. Breve historia del origen de las BPM.	12
1.2. Vigilancia de las buenas prácticas de fabricación de medicamentos por las entidades regulatorias.	14
1.2.1. Las entidades regulatorias y su función en términos de salud.	14
1.2.2. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).	15
1.2.3. Elementos de Las Buenas prácticas de Fabricación de medicamentos de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2013.	16
1.3. Los sistemas de gestión de calidad.	25
1.3.1. Definición y objetivos de la calidad.....	25
1.3.2. Breve historia de los sistemas de calidad (ISO).....	26
1.4. La Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH).	27
1.4.1. Origen y función de la ICH.....	27
1.4.2. Miembros de la ICH.....	27
1.4.3. Guías ICH.	28
2. CAPÍTULO II LOS NUEVOS REQUERIMIENTOS EN EL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD ESTABLECIDOS POR LA NOM-059-SSA1-2013.....	30
2.1. Elementos del sistema de gestión de calidad.	31
2.1.1. Manual de calidad.	31



2.1.2.	Auditorías.....	31
2.1.3.	Quejas.....	33
2.1.4.	Manejo de producto fuera de especificaciones o no conforme.....	34
2.1.5.	CAPA.....	35
2.1.6.	Retiro de producto del mercado.....	36
2.1.7.	Control de cambios.....	37
2.1.8.	Plan maestro de validación (PMV).....	37
2.1.9.	Gestión de riesgos.....	38
2.1.10.	Revisión anual de producto (RAP).....	39
2.1.11.	Transferencia de tecnología.....	39
2.1.12.	Control de documentos.....	40
3.	CAPITULO III Elementos del sistema de calidad farmacéutico presentados en la guía Q10 de la ICH.....	44
3.1.	Responsabilidad de la dirección.....	44
3.2.	Mejora continua en el desempeño del proceso y calidad del producto.....	45
3.2.1.	Objetivos en las fases del ciclo de vida del producto.....	45
3.2.2.	Elementos del sistema de Calidad Farmacéutico.....	46
3.3.	Mejora continua del sistema de calidad farmacéutico.....	51
3.3.1.	Revisión de la gestión del Sistema de Calidad Farmacéutico.....	51
3.3.2.	Monitoreo de factores internos y externos que tienen impacto en el sistema de calidad.....	52
4.	CAPÍTULO IV Métodos y herramientas para la gestión de riesgos presentados en la guía Q9 de la ICH.....	53
4.1.	Principios de la gestión de riesgos.....	53
4.2.	Responsabilidades.....	53
4.3.	Valoración del riesgo.....	54
4.3.1.	Identificación del riesgo: ¿Qué podría salir mal?.....	54
4.3.2.	Análisis del riesgo: ¿Qué tan probable es que ocurra? ¿Qué tan severas serían las consecuencias?.....	54
4.3.3.	Evaluación del riesgo.....	54
4.4.	Control del riesgo.....	54



4.5.	Comunicación del riesgo.	55
4.6.	Revisión de los Riesgos.....	55
4.7.	Metodologías para la gestión de riesgos.	56
4.7.1.	Métodos para facilitar la gestión básica de riesgos.	56
4.7.2.	Análisis de Modo de Fallos y Efectos (FMEA).....	57
4.7.3.	Análisis de Modos de Fallos, Efectos y Criticidad (FMECA).....	61
4.7.4.	Análisis de Árbol de Fallos (FTA).	64
4.7.5.	Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP).....	68
4.7.6.	Análisis de Peligros y Operabilidad (HAZOP).....	72
4.7.7.	Análisis Preliminar de Riesgos (PHA).....	76
4.7.8.	Clasificación y filtrado de riesgos.	77
4.7.9.	Herramientas estadísticas de apoyo.	79
5.	CAPÍTULO V ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	80
5.1.	Responsabilidad de la alta dirección.....	80
5.2.	Aplicación formal de la gestión de riesgos y su relación con: CAPA, control de cambios y transferencia de tecnología.	82
5.2.1.	CAPA.	83
5.2.2.	Control de cambios.	84
5.2.3.	Transferencia de tecnología.	85
	CONCLUSIONES.....	86
	REFERENCIAS.....	87



ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 2-A COMPARACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS EN EL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DE LA NOM-059-SSA1-2013 RESPECTO A LA VERSIÓN PREVIA (2006).	41
TABLA 3-A EL SISTEMA DE MONITOREO DEL DESEMPEÑO DEL PROCESO Y DE LA CALIDAD DEL PRODUCTO A TRAVÉS DEL CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO.	48
TABLA 3-B APLICACIÓN DE CAPA A TRAVÉS DEL CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO.....	48
TABLA 3-C APLICACIÓN DEL CONTROL DE CAMBIOS A TRAVÉS DEL CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO.	50
TABLA 3-D LA REVISIÓN POR LA DIRECCIÓN DEL DESEMPEÑO DEL PROCESO Y CALIDAD DE PRODUCTO A TRAVÉS DEL CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO.....	51
TABLA 4-A EJEMPLO DE UNA ESCALA CUALITATIVA PARA LA JERARQUIZACIÓN DE LOS EFECTOS ASOCIADOS A FALLOS DE UN SISTEMA.....	59
TABLA 4-B EJEMPLO DE UN ANÁLISIS FMEA REALIZADO A UNA ENCARTONADORA DE BLÍSTER.	60
TABLA 4-C ESCALA CUALITATIVA PARA LA CLASIFICACIÓN DE RIESGOS.	62
TABLA 4-D FMECA EN EL CUAL EL ANÁLISIS DE CRITICIDAD FUE HECHO MEDIANTE EL CÁLCULO DE PRN.	63
TABLA 4-E SÍMBOLOS EMPLEADOS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE ÁRBOL DE FALLOS..	66
TABLA 4-F PALABRAS GUÍA UTILIZADAS EN EL ANÁLISIS HAZOP.	74
TABLA 4-G. ANÁLISIS HAZOP DE UNA LÍNEA COMPENDIDA ENTRE UN TANQUE INTERMEDIO Y UN DEPÓSITO DOSIFICADOR-REGULADOR.	75
TABLA 4-H. ESCALAS DE OCURRENCIA Y DE SEVERIDAD DE PELIGROS PARA SU CLASIFICACIÓN CUALITATIVA.	78
TABLA 4-I. MATRIZ DE RIESGO PARA ESCALAS CON 5 NIVELES DE SEVERIDAD Y OCURRENCIA QUE PERMITE LA CLASIFICACIÓN DE LOS RIESGOS.....	79



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL ÁRBOL DE FALLOS.....	65
FIGURA 2. ANÁLISIS DE ÁRBOL DE FALLOS APLICADO AL EVENTO DE CHOQUE DE AUTOS EN UN CRUCE PRINCIPAL.	67
FIGURA 3. ORGANIZACIÓN DEL EQUIPO DE EXPERTOS INDICADO EN LA NOM-251-SSA1-2009 PARA LA APLICACIÓN DE HACCP.	69
FIGURA 4. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE UNA SOLUCIÓN INYECTABLE DE LINCOMICINA.....	70
FIGURA 5. EJEMPLO DE UNA SECUENCIA DE DECISIONES PARA IDENTIFICAR LOS PCC INDICADA EN LA NOM -251-SSA1-2009.	71
FIGURA 6. HOJA DE TRABAJO PARA EL SISTEMA HACCP PROPUESTA EN LA NOM -251-SSA1-2009.	72
FIGURA 7. EJEMPLO DE UN FORMATO PARA LA REALIZACIÓN DE UN ANÁLISIS PRELIMINAR DE PELIGROS PHA.	77



ABREVIATURAS

- BPF** Buenas Prácticas de Fabricación.
BPM Buenas Prácticas de Manufactura.
CAPA Corrective Actions Preventive Actions (Acciones correctivas y preventivas).
COFEMER Comisión Federal de Mejora Regulatoria.
COFEPRIS Comisión Federal Para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
DOF Diario Oficial de la Federación.
E.U.A. Estados Unidos de América.
EMEA European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos).
FDA Food & Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos).
FMEA Failure Mode Effects Analysis (Análisis de Modo de fallo y efectos)
FMECA Failure Mode, Effects and criticality Analysis (Análisis de Modo de fallo, efectos y criticidad)
FTA Fault Tree Analysis (Análisis de árbol de fallos).
HACCP Hazard Analysis and Critical Control Points (Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control)
HAZOP Hazard Operability Analysis (Análisis de Peligros y de Operabilidad)
ICH Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano.
ISO International Organization for Standardization (Organización Internacional para la Estandarización).
OMS Organización Mundial de la Salud.
OPS Organización Panamericana de la Salud.
PCC Punto Crítico de Control.
PHA Preliminary Hazard Analysis (Análisis Preliminar de Peligros).
PMV Plan Maestro de Validación.
RAP Revisión Anual del producto.
RPN Risk Priority Number (Número de Prioridad de Riesgo).



INTRODUCCIÓN

La versión más reciente de la norma que regula las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos, la NOM-059-SSA1-2013, entró en vigor el 18 de enero del 2014. Lo anterior trae consigo la necesidad de adaptación de las empresas farmacéuticas mexicanas a los nuevos requerimientos establecidos por ésta. Uno de los cambios más notables de la norma es que, a diferencia de las versiones anteriores, dedica un apartado específicamente para la descripción de los requerimientos mínimos del sistema de gestión de calidad.

Cabe aclarar que la versión de la norma emitida en el 2006 ya hacía mención de varios de los elementos que ahora son designados específicamente al sistema de gestión de calidad, como son: el control de cambios, manejo de quejas y de no conformidades, planificación de la validación, revisión anual del producto, auditorías, etc.; sin embargo éstos se abordaban de forma dispersa en distintos apartados. Contrariamente, la nueva norma los presenta unificados, lo que permite identificar con mayor facilidad su interrelación. Además de eso, se incluyen nuevos elementos como la gestión de riesgos, la cual es de gran utilidad para el adecuado desarrollo del sistema de gestión de calidad.

Uno de los campos en la Industria Farmacéutica en los cuales puede desarrollarse laboralmente un Licenciado en Farmacia es, precisamente, la implementación y gestión de los sistemas de calidad. Este trabajo de tesis busca ayudar al profesional farmacéutico en dicha labor, mediante la explicación de herramientas y recomendaciones presentes en las guías Q9 y Q10 de la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH), las cuales abordan la gestión de riesgos y el sistema de gestión de calidad farmacéutico, respectivamente. Así mismo es importante destacar que dichas guías son aplicables para dar cumplimiento a los nuevos requerimientos en el sistema de gestión de calidad establecidos por la NOM-059-SSA1-2013.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Exponer recomendaciones y herramientas aplicables en la industria farmacéutica para el cumplimiento de los nuevos requerimientos del sistema de gestión de calidad establecidos en la NOM-059-SSA1-2013, en base al análisis de las guías Q9 y Q10 de la ICH.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Exponer los nuevos requerimientos del sistema de gestión de calidad establecidos por la NOM-059-SSA1-2013, mediante una tabla comparativa.
2. Desarrollar el contenido de las guías Q9 y Q10 de la ICH.
3. Destacar las recomendaciones de las guías Q9 y Q10 de la ICH aplicables para satisfacer los nuevos requerimientos del sistema de gestión de calidad de la NOM-059-SSA1-2013



1. CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO.

1.1. Las Buenas Prácticas de manufactura (BPM).

1.1.1. Definición y objetivo de las BPM.

En el ámbito farmacéutico las BPM son conocidas también como Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) o Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Estas se definen como “El Conjunto de procedimientos y prácticas destinadas a garantizar la producción uniforme y controlada de lotes de productos farmacéuticos, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a las mismas y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización” (Red13).

El objetivo de las BPM es garantizar la calidad del medicamento. Dentro del conjunto de elementos que componen las BPM, se encuentran: un sistema de documentación; sistema de gestión de calidad; calificación y capacitación de personal; diseño y mantenimiento de instalaciones y equipos; calificación y validación de procesos, equipos y métodos analíticos; control de fabricación; control de calidad; manejo de desviaciones, quejas, retiros de producto del mercado, devoluciones; destino final de residuos, entre otros.

1.1.2. Breve historia del origen de las BPM.

En 1962 a partir de la catástrofe generada por la Talidomida, se establecieron los estudios de eficacia y seguridad, así como la declaración de los efectos adversos como requisitos para el registro de medicamentos. En 1963 la FDA propone las bases de las buenas prácticas de fabricación de medicamentos (Immel, 2002). En 1973 la Suprema Corte de los Estados Unidos decreta que lo Normado por la FDA tiene carácter legal, por lo tanto el cumplimiento de las BPM adquiere el carácter legal (Food & Drug Administration, 2006).

Por su parte la organización mundial de la salud publicó en 1968 "el proyecto de requisitos para la práctica adecuada de fabricación y control de la calidad de medicamentos y especialidades farmacéuticas" como un anexo del 22° informe. En 1969 la Asamblea Mundial de la Salud recomendó la primera versión del esquema de la OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio Internacional en la resolución WHA22.50, aceptando al mismo tiempo el



texto de las BPM como parte integral del esquema. Las versiones revisadas del esquema de certificación y del texto de BPM fueron adoptadas en 1975 mediante la resolución WHA28.65 en 1975.

Posteriormente a esa fecha el texto se amplió para incluir la certificación de: productos veterinarios administrados a animales que producen alimentos; materias primas para uso en formas farmacéuticas, cuando están sujetas al control de las leyes en el país miembro exportador y en el país miembro importador; e Información sobre inocuidad y eficacia (resolución WHA 41.18, 1988); no obstante el texto de las BPM no había sido revisado desde 1975, mientras que otros países habían publicado guías actualizadas y mejoradas de buenas prácticas de fabricación de medicamentos, contemplando las pautas de la International Organization for Standardization (ISO), específicamente las normas ISO 9000 y 9004 para la calidad de los sistemas. Debido a estos acontecimientos, se hizo necesaria una revisión del texto de las BPM de la OMS y la publicación de una nueva versión actualizada.

En 1992. El comité de expertos de la OMS, recomendó en el Anexo 1 del reporte técnico 823 del informe 32, las prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos. En dicho informe se incluyeron también el anexo 2, guías provisionales para la Inspección de productos farmacéuticos y el anexo 4, la validación de procedimientos analíticos utilizados para el análisis de materiales farmacéuticos. (World Health Organization, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations., 1992).

El Informe 32 celebrado en Ginebra en 1992 constó de 3 apartados:

Primera parte: Administración de la calidad en la industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales.

Segunda parte: Buenas prácticas de producción y de control de la calidad.

Tercera parte: Pautas complementarias y de apoyo.

- Productos farmacéuticos estériles.
- Buenas prácticas de manufactura para ingredientes farmacéuticos.

En posteriores informes de la OMS se fueron incluyendo conceptos y profundizando sobre más aspectos relacionados con la calidad de los medicamentos, como son: buenas prácticas de manufactura de productos biológicos, guías para la validación de procesos de manufactura, guías de ensayos de estabilidad de productos farmacéuticos, persona autorizada, agua para uso farmacéutico, ensayos de bioequivalencia, guía de muestreo de productos farmacéuticos, buenas prácticas de distribución de productos farmacéuticos, la transferencia de tecnología, buenas

prácticas para laboratorios de control de calidad de la industria farmacéutica, buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles, buenas prácticas para laboratorios de microbiología en la industria farmacéutica, guías de transferencia tecnológica en la manufactura farmacéutica, la revisión de la calidad del producto dentro de la garantía de calidad. Además, se han incluido los conceptos de gestión de riesgos, y de unidad de calidad.

La OMS es la autoridad directiva y coordinadora de la acción sanitaria en el sistema de las Naciones Unidas. Desempeña una función de liderazgo en los asuntos sanitarios mundiales y vigila su tendencia. Por lo anterior el anexo de buenas prácticas de fabricación de medicamentos del informe 32° de la OMS, y sus posteriores complementos en los anexos de los informes anuales han sido base para las guías y regulaciones normativas de muchos países.

Paralelamente, las entidades regulatorias de países de primer mundo han desarrollado guías de BPF aún más estrictas que el informe 32 de la OMS, las cuales hoy en día se han convertido en referencia de carácter internacional para comercialización de medicamentos entre países. Como resultado, las nuevas tendencias de las buenas prácticas de manufactura han sido incluso propuestas en primera instancia en Guías de BPF de entidades regulatorias de estos países, antes de ser contenido de un informe de la OMS. Las Autoridades regulatorias antes mencionadas son:

- Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América.
- Pharmaceutical and safety Bureau de Japón
- Therapeutic Goods Administration de Australia (TGA)
- European Medicines Agency (EMA) de los países integrantes de la Unión Europea.

1.2. Vigilancia de las buenas prácticas de fabricación de medicamentos por las entidades regulatorias.

1.2.1. Las entidades regulatorias y su función en términos de salud.

La existencia de Autoridades Regulatoras de Medicamentos en cada uno de los países hace posible establecer los lineamientos normativos que aseguren que los medicamentos, productos biológicos y demás insumos para la salud sean seguros, eficaces y cumplan con las especificaciones de calidad ofrecidas por el productor. El dar un alcance legal a dichos lineamientos reduce los riesgos en materia de Salud de la población.



La regulación debe contemplar: fabricación, almacenamiento, distribución, y comercialización del producto con el fin de poder garantizar la calidad del producto al consumidor en el momento en que le es administrado o vendido el medicamento.

Las principales funciones de la Autoridad Reguladora de Medicamentos, de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud, son:

1. El registro (concesión de licencias) de productos.
2. La inspección y concesión de licencias a fabricantes que cumplen Buenas Prácticas de Fabricación.
3. La inspección y concesión de licencias a distribuidores
4. La vigilancia posterior a la comercialización
5. La reglamentación de las afirmaciones que pueden hacerse para la promoción comercial de los productos.
6. La autorización de los ensayos clínicos.

Como se mencionó anteriormente, una entidad regulatoria tiene atribuciones para otorgar permiso para la producción (Licencia Sanitaria) a empresas farmacéuticas que demuestren el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, y garanticen con ello calidad (efectividad seguridad e inocuidad) del medicamento. La normatividad referente a las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos de cada país son lineamientos mínimos que deben ser cumplidos por todas las empresas farmacéuticas presentes en dicho país; no obstante cada empresa es libre de decidir sobre las políticas y sistema de calidad que adoptará para lograr el cumplimiento de las Buenas prácticas, es decir que la normatividad plantea únicamente qué hacer, pero no limita indicando una única manera de cómo hacerlo.

1.2.2. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios es el organismo desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa, por medio del cual la Secretaría de Salud ejerce las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario. Al frente de ésta se encuentra un Comisionado Federal designado por el Presidente de la República, a propuesta del Secretario de Salud.

Como lo indica el Art. 17 bis de la Ley General de Salud, dentro de las competencias de la COFEPRIS se encuentra el proponer al Secretario de Salud la política nacional de protección contra riesgos sanitarios así como su instrumentación en materia de:

- Establecimientos de salud.
- **Medicamentos y otros insumos para la salud.**
- Disposición de órganos, tejidos, células de seres humanos y sus componentes
- Alimentos y bebidas.
- Productos cosméticos y productos de aseo.
- Tabaco, plaguicidas, nutrientes vegetales, sustancias tóxicas o peligrosas para la salud.
- Productos biotecnológicos.
- Suplementos alimenticios.
- Materias primas y aditivos que intervengan en la elaboración de los productos anteriores.
- Prevención y control de los efectos nocivos de los factores ambientales en la salud del hombre.
- Salud ocupacional y saneamiento básico.

La COFEPRIS ejerce el control y vigilancia sanitaria mediante la verificación del cumplimiento de las Normas Oficiales Mexicanas relativas a los productos, actividades, servicios y establecimientos de su competencia. La Norma Oficial Mexicana de mayor importancia para industria farmacéutica en México es la NOM-059 referente a las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos; no obstante para la correcta aplicación de ésta se deben consultar otras Normas Oficiales Mexicanas.

1.2.3. Elementos de Las Buenas prácticas de Fabricación de medicamentos de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2013.

La NOM-059-SSA1-2013 establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en México y/o con fines de investigación. Por lo anterior, es de observancia obligatoria para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación, así como los laboratorios de control de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.



De acuerdo a esta norma los elementos de las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos son:

1.2.3.1. Documentación.

La gestión de calidad debe estar soportada con un sistema de documentación que evidencie el cumplimiento de las BPF. Éste puede existir en papel, medios electrónicos o fotográficos. Todos los documentos deben estar definidos en el sistema de gestión de calidad de la organización, ya que el objetivo de contar con un sistema de documentación es el poder implementar, controlar, supervisar y registrar todas las actividades que impactan la calidad de los medicamentos. Se deben implementar los controles adecuados que aseguren la claridad, veracidad, exactitud, integridad, disponibilidad y legibilidad.

Los documentos que conforman el sistema de documentación incluyen pero no se limitan a:

- Manual de calidad.
- Expediente maestro del sitio de fabricación.
- Especificaciones y certificado de análisis.
- Orden maestra de producción.
- Orden maestra de acondicionado.
- Expediente de producción del producto.
- Métodos analíticos.
- Registro de muestreo.
- Otros documentos relacionados al cumplimiento de BPF.

Los documentos deben ser diseñados, elaborados, revisados y distribuidos bajo un sistema controlado. Asimismo todos los documentos declarados en el sistema de gestión de calidad deben ser revisados periódicamente y mantenerse actualizados.

Otros documentos importantes con los que debe contar la empresa son:

- Planos de diseño de instalaciones.
- Organigrama de la empresa.
- Procedimientos para la realización de actividades, entre ellas: limpieza de áreas equipos y sistemas críticos; operación y mantenimiento de equipos e instrumentos, calificación y capacitación del personal, investigación de desviaciones; quejas, devoluciones, retiro del producto del mercado, almacenamiento, distribución, etc.

- Documentos legales: licencia sanitaria; aviso del responsable sanitario; certificado de BPF vigente; expediente de cada producto registrado así como la versión vigente de la FEUM y sus suplementos correspondientes.

1.2.3.2. Sistema de gestión de calidad.

Debe existir un sistema de gestión de calidad que establezca las políticas y objetivos de calidad, su cumplimiento es responsabilidad de la Alta Dirección y requiere la participación y compromiso de cada una de las personas que forman parte de la organización y a todos los niveles de la misma, considerando las BPF y todos los elementos que influyen en la calidad del producto, como proveedores, distribuidores y prestadores de servicios, por lo que el sistema de gestión de calidad requiere ser diseñado e implementado en forma integral y debe estar plenamente documentado y ser continuamente evaluado.

El sistema de calidad, debe asegurar:

- Que los medicamentos sean diseñados y fabricados de acuerdo a los requisitos y estándares de BPF, Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas de Documentación.
- Que exista un sistema documental que permita establecer lo que se hará, hacer lo que está escrito y demostrar lo que se ha hecho, a través de documentos bien definidos dentro de la pirámide documental.
- Que las operaciones de fabricación y control se encuentren claramente establecidas por escrito y que sean registradas oportunamente.
- Que las responsabilidades se encuentren claramente establecidas.
- Que se apliquen los controles necesarios en las materias primas, productos intermedios y productos a granel durante las diferentes etapas de la fabricación.
- Que el producto terminado sea fabricado y controlado, de acuerdo con los estándares y atributos de calidad previamente definidos y bajo procesos validados.
- Que los productos sólo podrán ser comercializados o suministrados una vez que hayan sido fabricados y controlados de acuerdo a los requisitos técnicos y regulatorios establecidos y que hayan sido liberados por la Unidad de Calidad.
- Que los productos sean almacenados y manejados por el fabricante y el distribuidor, de acuerdo a las condiciones autorizadas que garanticen que los productos mantengan la seguridad, eficacia y calidad, durante su periodo de caducidad o periodo de vida útil.



1.2.3.3. Personal.

Es responsabilidad del fabricante contar con el número suficiente de personal calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de los medicamentos. El personal debe recibir inducción en BPF desde su contratación, entrenamiento en las actividades que va a realizar y ser capacitado continuamente (mínimo 1 vez al año) respecto a BPF, operaciones específicas al puesto, higiene y seguridad.

El personal debe portar la indumentaria adecuada para la actividad que ejecutará, con las características requeridas para la protección del personal y del producto. El personal no debe fumar, comer, beber, masticar y almacenar alimentos y medicamentos en las áreas de fabricación, almacenes y laboratorio de control de calidad. De igual forma no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de fabricación, incluyendo los laboratorios y el bioterio.

Debe existir un organigrama, autorizado y actualizado, en el que se establezcan claramente los niveles de autoridad y las interrelaciones de los diferentes departamentos o áreas. La Unidad de Fabricación y la Unidad de Calidad deben ser completamente independientes dentro de la estructura organizacional. Los responsables de las unidades de producción y calidad deben ser profesionales en el área farmacéutica, química y/o biológica, autorizados para ejercer en términos de las disposiciones jurídicas aplicables.

El Responsable Sanitario es responsable de la calidad del producto y debe tener la formación académica, conocimiento y experiencia suficiente para ocupar el mayor nivel jerárquico de la Unidad de Calidad y poder tomar decisiones en aspectos de BPF.

1.2.3.4. Instalaciones y equipo.

Dentro de las medidas generales referentes a las áreas y equipos de fabricación se tienen las siguientes:

- Las áreas y equipos deben ser localizados, diseñados, construidos, instalados y mantenidos en condiciones que permitan su correcta operación.
- Las áreas, equipos de fabricación y sistemas críticos que impacten directamente en la calidad del producto deben ser calificados y validados.

- Se debe contar con sistemas alternos de suministro de energía, para mantener las condiciones de las operaciones críticas del proceso de fabricación.
- Las operaciones para mantener las condiciones de procesamiento aséptico deben contar con sistemas de suministros alternos de energía.
- Las áreas y equipos de fabricación para elaborar productos de los grupos penicilínicos, cefalosporínicos, hormonales esteroidales del tipo androgénico, estrogénico y progestagénico, hemoderivados y biológicos deberán ser dedicados.
- Las áreas y equipos de fabricación para elaborar productos citotóxicos, inmunosupresores, biotecnológicos y otros considerados como de alto riesgo por su alta actividad farmacológica y toxicidad, podrán ser no dedicadas previa evaluación de riesgo y contar con la autorización correspondiente de la Secretaría.
- Las áreas de fabricación deberán cumplir, en función de los procesos que se lleven a cabo en ellas, con determinadas condiciones de: número máximo de partículas totales, partículas viables, presión diferencial y flujo de aire, cambios de aire por hora, temperatura y humedad. Dichas condiciones están definidas de acuerdo a la clasificación ISO correspondiente y se encuentra desglosada en el apéndice Normativo A. de la norma.

1.2.3.5. Calificación y validación.

Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la validación, la cual permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar su calidad. El fabricante debe determinar el impacto de los elementos de la fabricación en la calidad del producto, utilizando la gestión de riesgos como una herramienta para establecer el alcance de la calificación y validación. Un requisito esencial para la validación es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso, sistema o método a validar.

1.2.3.6. El Plan Maestro de Validación .

Plan escrito para el desarrollo de las actividades de calificación y validación, en el que debe quedar establecido el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación. Éste contiene:



- Política de validación.
- Estructura organizacional para las actividades de validación.
- Responsabilidades.
- Comité de validación.
- Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar.
- Formatos o referencia cruzada a protocolos y reportes.
- Matriz de capacitación y calificación.
- Control de cambios.
- Referencia a documentos aplicables.
- Métodos analíticos.
- Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.
- Sistemas críticos.
- Equipo de producción y acondicionamiento.
- Procesos o métodos de limpieza.
- Procesos de producción y acondicionamiento.
- Mantenimiento del estado validado.
- Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.

1.2.3.7. Sistemas de fabricación.

Los sistemas de fabricación farmacéuticos deben seguir procedimientos escritos para asegurar el cumplimiento de las BPF. Las características de cada sistema estarán condicionadas entre otros elementos por la naturaleza de los procesos, la forma farmacéutica y las especificaciones de calidad de cada producto. A continuación se mencionan algunos aspectos referentes a los sistemas de fabricación descritos en la norma:

- *Control de Insumos.* Debe haber procedimientos escritos para realizar la recepción, identificación, almacenamiento, control y manejo de todos los insumos que se utilizan en la fabricación de los medicamentos.
- *Control de las Operaciones de Fabricación.* Las operaciones de fabricación se deben realizar por personal calificado y supervisado por personal que tenga la experiencia, conocimientos y formación académica que correspondan con la actividad que supervisa.

- El acceso a las áreas de fabricación debe ser restringido y controlado.
- Cuando se fabriquen productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, se deben establecer controles específicos para el personal y manejo del producto.
- Se deben establecer medidas durante las operaciones de fabricación que minimicen el riesgo de contaminación cruzada.
- Sistemas de producción de productos son clasificados en: sistemas de fabricación de productos No estériles y Sistemas de Fabricación de productos estériles.
- La Norma describe requisitos mínimos para el personal, instalaciones y equipo, implicados en la producción y control de productos biológicos y biotecnológicos.
- La Norma describe requisitos mínimos para el personal, las instalaciones y los equipos implicados en la producción y control de producción y calidad de gases.
- La norma indica requisitos diferenciados para el cumplimiento de las BPF de los medicamentos en investigación.
- Se describen las características del Control de acondicionamiento y de distribución
- Compatibilidad de giros (permiso de la Autoridad Sanitaria para el uso compartido de las instalaciones y equipos para la fabricación de dispositivos médicos o productos clasificados con otros giros).

1.2.3.8. Devoluciones.

No está permitida la recuperación, el retrabajo ni el reproceso de productos devueltos. Debe existir un procedimiento para el control de los productos devueltos, que indique que deben ponerse en retención temporal/cuarentena y ser evaluados por la unidad de calidad para determinar si deben liberarse o destruirse.

Registros de recepción, evaluación y destino. El reporte debe contener como mínimo lo siguiente:

- Nombre del producto, presentación y número de lote.
- Cantidad devuelta.
- Motivo de la devolución.
- Nombre y localización de quien devuelve.
- Evaluación y destino final del producto.



1.2.3.9. Liberación de producto terminado.

La Unidad de Calidad aprobará o rechazará el producto luego de revisar los procedimientos de producción, de acondicionamiento, los registros, los resultados analíticos, las etiquetas y demás documentación inherente al proceso, comprobando que se cumplan las especificaciones de proceso establecidas.

Además del expediente de lote deben tomarse en consideración como mínimo:

- El sistema de control de cambios para revisar que no haya cambios abiertos que impacten al lote que va a ser liberado.
- Los resultados del programa de monitoreo ambiental para revisar que no impactan al lote que va a ser liberado.
- Que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.
- Cualquier otro documento u oficio relacionado con la calidad del producto, incluyendo reportes de desviación o no conformidad.
- Para el caso de productos de importación, debe realizarse el control analítico por el importador y seguirse el mismo procedimiento de liberación descrito en esta Norma.

1.2.3.10. Control de calidad.

Cada titular de un Registro Sanitario debe tener una unidad de control de calidad. Esta unidad debe ser independiente y bajo la autoridad de una persona calificada, con la formación académica y experiencia requerida.

Control fisicoquímico y Microbiológico:

Para garantizar la confiabilidad de los resultados analíticos el personal, las áreas y equipos empleados en el laboratorio de control deben ser calificados.

Se debe contar con un programa de calibración de los instrumentos de medición empleados en el laboratorio. Los métodos analíticos deben estar validados.

Las soluciones reactivas y medios de cultivo deben ser preparados de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes.

Cabe aclarar que se permite que la realización de las pruebas se lleve a cabo por un laboratorio externo autorizado. Por otro lado, previa autorización de la Secretaría, el titular del Registro Sanitario podrá llevar a cabo una reducción en el número de análisis o pruebas analíticas

Debe existir un procedimiento que indique las acciones a seguir en el caso de resultados analíticos fuera de especificaciones.

Control en proceso:

Todas las pruebas de control en proceso deberán ser realizadas en sus instalaciones y de acuerdo a los métodos aprobados por la Unidad de Calidad.

1.2.3.11. Retiro de producto del mercado.

Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva en el caso de alertas sanitarias y para productos que se sabe o se sospeche que están fuera de especificaciones.

Para proceder al retiro del producto el titular del Registro Sanitario o Representante Legal debe notificar a la Secretaría a través de la COFEPRIS la decisión de cualquier retiro de producto. Asimismo, Debe existir un procedimiento que describa:

- El responsable de la ejecución y coordinación del retiro.
- Las actividades de retiro de producto del mercado, que permita que sean iniciadas rápidamente a todos los niveles.
- Las instrucciones de almacenaje del producto retirado.
- Autoridades que deben de ser notificadas de acuerdo a la distribución del producto.
- La revisión de los registros de distribución de producto para venta, muestras médicas o para estudios clínicos que permitan un retiro efectivo del producto.
- La evaluación continua del proceso de retiro.
- El reporte final incluyendo una conciliación entre la cantidad distribuida y la cantidad recuperada, las acciones que deberán tomarse para evitar recurrencia y destrucción del producto.

1.2.3.12. Contratistas.



Todos los contratistas para servicios de maquila de procesos de fabricación de medicamentos, servicios de laboratorio de análisis, servicios a sistemas críticos y equipos que impactan la calidad del producto, deben ser evaluados y calificados como proveedores. El contratista no debe subcontratar servicios de maquila de procesos de fabricación de medicamentos, ni servicios de laboratorio de análisis.

En lo referente a las Maquilas, los maquiladores deben a cumplir la NOM-059-SSA1-2013 y las disposiciones jurídicas aplicables. El titular del Registro Sanitario debe garantizar que el producto a ser maquilado será fabricado en las mismas condiciones en que fue otorgado el Registro Sanitario para lo cual debe asegurar la transferencia de tecnología al contratista.

Puesto que la calidad del producto será responsabilidad del titular del registro, éste supervisará la fabricación de su producto y auditar las operaciones del maquilador. El maquilador debe entregar el producto maquilado al titular del Registro Sanitario, junto con la documentación original de las etapas maquiladas incluyendo los registros de los controles en proceso y debe conservar una copia de esta documentación. Es responsabilidad del titular del Registro Sanitario efectuar el análisis completo para la liberación del producto maquilado.

Respecto a los Servicios de laboratorios de análisis, el titular del Registro Sanitario debe asegurar la transferencia de tecnología al laboratorio contratado. Asimismo, se debe establecer un sistema para el traslado de muestras que asegure su integridad. Por otra parte, cuando se contratan servicios a sistemas críticos y equipos, se debe evaluar la formación académica, entrenamiento técnico y experiencia del personal que preste este tipo de servicios.

1.2.3.13. Destino final de residuos.

Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones jurídicas aplicables en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos y se debe dar aviso a las autoridades competentes del destino final de los mismos.

1.3. Los sistemas de gestión de calidad.

1.3.1. Definición y objetivos de la calidad.

De acuerdo a la Guía Q9 de la ICH, la calidad se define como “el grado en el cual un conjunto de propiedades inherentes a un producto, sistema o proceso, cumplen con los requisitos preestablecidos”. Siendo esos requisitos cualidades especificadas por el cliente (necesidades) o Autoridades Regulatorias que se relacionan directamente con su aptitud de uso.

En materia farmacéutica La Calidad de un fármaco o producto farmacéutico se refiere la idoneidad de éste para su uso previsto la cual incluye atributos tales como la identidad, potencia y pureza (ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE ICH Q6A step 4 version Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and, 1999).

El objetivo de la calidad es la satisfacción del cliente. Dado que la permanencia y liderazgo de una organización depende directamente del consumo y preferencia de los clientes, el cumplimiento o superación de sus expectativas aumentarán significativamente la probabilidad de éxito de la organización. Cada organización es libre de desarrollar su sistema de gestión de calidad, es decir, de establecer la forma en que dirigirá y controlará todas las actividades relacionadas con la calidad.

1.3.2. Breve historia de los sistemas de calidad (ISO).

La Organización Internacional de Normalización (ISO) es el principal organismo no gubernamental desarrollador de normas internacionales voluntarias referentes a especificaciones de productos, servicios y buenas prácticas. Su objetivo es hacer que la industria sea más eficiente y eficaz al mismo tiempo que se eliminan las barreras al comercio internacional, puesto que las normas resultan de un consenso global. ISO tiene su origen en 1946. Luego de que los delegados de 25 países se reunieron en el instituto de ingenieros civiles en Londres para crear una nueva organización internacional que facilitara y unificara las normas industriales. ISO comenzó oficialmente sus operaciones en 1947. Actualmente lo integran miembros de los organismos nacionales de normalización de 161 países.

Las normas ISO abarcan varios de los sectores de actividad industrial, entre ellos: agricultura, construcción, ingeniería mecánica, fabricación, distribución, transporte, dispositivos médicos, tecnologías de la información y comunicación, medioambiente, energía, gestión de la calidad, evaluación de la conformidad y servicios.

Las normas en materia de gestión de calidad de ISO fueron publicadas en 1987 y agrupadas como la familia ISO 9000. A través de las versiones posteriores: 1994, 2000 y 2008 (versión más reciente) se logró pasar de un sistema de calidad basado



principalmente en inspección y control de producción a un sistema de calidad basado en procesos que permite la mejora continua y que es flexible a ser adoptado por las organizaciones de distintos giros.

Las 4 normas que conforman la familia ISO 9000 son:

- ISO 9001:2008 - establece los requisitos de un sistema de gestión de calidad.
- ISO 9000:2005 - cubre los conceptos y el lenguaje básicos.
- ISO 9004:2009 - se centra en cómo hacer que un sistema de gestión de calidad más eficiente y eficaz.
- ISO 19011:2011 - establece orientaciones sobre las auditorías internas y externas de los sistemas de gestión de calidad

1.4. La Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH).

1.4.1. Origen y función de la ICH.

Tragedias como la de la talidomida en Europa en la década de 1960 llevaron al incremento de la regulación en cuanto a la evaluación de la seguridad, calidad y eficacia de los nuevos medicamentos antes de su comercialización. La divergencia en los requisitos técnicos de un país a otro limitaba la comercialización internacional de medicamentos ya que implicaban incremento de costos al tener que hacer pruebas que se ajustaran a los requerimientos de cada nación. Por lo anterior, la armonización de los requisitos en regulación de medicamentos fue iniciado por la Comunidad Europea (Actualmente Unión Europea), en la década de 1980 para posibilitar dicho intercambio comercial.

Tras el éxito obtenido en Europa, en 1989 las Autoridades Regulatorias de Japón y los EE.UU. planearon, junto con la Comunidad Europea, una iniciativa para la armonización internacional de la regulación en la industria, dando origen en 1990 a la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH).

1.4.2. Miembros de la ICH.

Desde su origen son 6 los miembros del comité directivo:

1. Unión Europea (EU).
2. Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas
3. (EFPIA).
4. El Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) de Japón.
5. Asociación Japonesa de Fabricantes de Productos Farmacéuticos (JPMA).
6. Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos.
7. La Investigación Farmacéutica y Fabricantes de América – PhRMA.

Cabe mencionar que la Organización Mundial de la Salud (OMS), Health Canada y la Asociación Europea de Libre Comercio (AELC) fungen como observadores por invitación de la ICH.

1.4.3. Guías ICH.

Las Guías de la ICH son directrices que orientan respecto a la forma en que se pueden cumplir los requerimientos normativos oficiales en materia de medicamentos emitidas por las entidades regulatorias miembros de la ICH. No obstante dada la tendencia global a la armonización, y al liderazgo de dichas Autoridades regulatorias en el mundo, se han convertido en un marco de referencia en países ajenos al grupo que desean comercializar medicamentos con ellos. Las guías ICH se dividen de acuerdo a su temática en cuatro categorías:

1.4.3.1. Directrices de calidad (Q).

Abordan temas importantes como: la realización de estudios de estabilidad, Validación de métodos analíticos, Desarrollo Farmacéutico, Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's), la gestión del riesgo, entre otras.

1.4.3.2. Directrices de seguridad (S).

Orientan para el descubrimiento de los riesgos potenciales del uso de los medicamentos como la carcinogenicidad, genotoxicidad y efectos sobre la reproducción.



1.4.3.3. Directrices de eficacia (E).

Ofrecen guía para el diseño, la realización, la seguridad y la información de los ensayos clínicos. También cubre los nuevos tipos de medicamentos derivados de procesos biotecnológicos y el uso de técnicas de farmacogenética y genómica para producir medicamentos más específicos.

1.4.3.4. Directrices multidisciplinarias (M).

Abordan los temas que no se ajustan de forma exclusiva en una de las directrices ya sean de calidad, seguridad y/o eficacia, por ejemplo la guía M5 que aborda la armonización de la terminología médica.



2. CAPÍTULO II LOS NUEVOS REQUERIMIENTOS EN EL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD ESTABLECIDOS POR LA NOM-059-SSA1-2013.

La NOM-059-SSA1-2013, a diferencia de la versión del año 2006, dedica un apartado específico para el sistema de gestión de calidad, estableciendo en el numeral 6.1.1 que dicho sistema debe establecer las políticas y objetivos de calidad, su cumplimiento es responsabilidad de la Alta Dirección y requiere la participación y compromiso de cada una de las personas que forman parte de la organización y a todos los niveles de la misma, considerando las BPF y todos los elementos que influyen en la calidad del producto, como: proveedores, distribuidores y prestadores de servicios, por lo que el sistema de gestión de calidad requiere ser diseñado e implementado en forma integral y debe estar plenamente documentado y ser continuamente evaluado.

El sistema de calidad, debe asegurar:

- Que los medicamentos sean diseñados y fabricados de acuerdo a los requisitos y estándares de BPF, Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas de Documentación.
- Que exista un sistema documental que permita establecer lo que se hará, hacer lo que está escrito y demostrar lo que se ha hecho, a través de documentos bien definidos dentro de la pirámide documental.
- Que las operaciones de fabricación y control se encuentren claramente establecidas por escrito y que sean registradas oportunamente.
- Que las responsabilidades se encuentren claramente establecidas.
- Que se apliquen los controles necesarios en las materias primas, productos intermedios y productos a granel durante las diferentes etapas de la fabricación.
- Que el producto terminado sea fabricado y controlado, de acuerdo con los estándares y atributos de calidad previamente definidos y bajo procesos validados.
- Que los productos sólo podrán ser comercializados o suministrados una vez que hayan sido fabricados y controlados de acuerdo a los requisitos técnicos y regulatorios establecidos y que hayan sido liberados por la Unidad de Calidad.



- Que los productos sean almacenados y manejados por el fabricante y el distribuidor, de acuerdo a las condiciones autorizadas que garanticen que los productos.

2.1. Elementos del sistema de gestión de calidad.

A continuación se presentan los elementos mínimos para el sistema de gestión de calidad pedidos por la nueva norma en el numeral 6.1.3, y su comparación con lo indicado en la norma anterior:

2.1.1. Manual de calidad.

El Manual de calidad es un documento que describe el sistema de gestión de la calidad de una organización. Éste puede variar en cuanto a detalle y formato para adecuarse al tamaño y complejidad de cada organización en particular (Norma Internacional ISO 9001:2008 Traducción Oficial, 2008).

La Norma 059-SSA1-2006 hacía mención del manual de calidad como uno de los documentos con los que el establecimiento debía contar como mínimo (numeral 7.1.8.1); pero no establecía requerimientos mínimos para el contenido de éste. Por otro lado, la versión actual de la norma indica que el manual de Calidad debe contener como mínimo:

- Política de calidad.
- Antecedentes de la organización.
- Estructura organizacional.
- Responsabilidades.
- Instalaciones y Procesos.
- Revisión y evaluación periódica del desempeño del sistema de gestión de calidad
- Gestión de proveedores de insumos, procesos y actividades subcontratadas que tengan impacto en la calidad del producto.

2.1.2. Auditorías.

Una auditoría es un 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 establecidos. De acuerdo al numeral 5.9.10 de la norma anterior, el Responsable Sanitario era responsable de que existiera un sistema de auditorías técnicas, el cual contribuía al mantenimiento del sistema validado (numeral 14.10.15). Dichas auditorías técnicas eran clasificadas en el numeral 16 como:

- Auditorías Internas para evaluar que lo organización cubriera los puntos de la norma (BPF).
- Auditorías Externas (aplicables a proveedores, prestadores de servicios y maquiladores que impacten al proceso de fabricación y la calidad del producto).

Asimismo, se establecía que debía existir un procedimiento que describiera el sistema de auditorías técnicas, conteniendo:

- La emisión de un programa.
- Selección, adiestramiento y calificación de auditores.
- Evidencia documentada de las auditorías.
- Seguimiento y efectividad de las acciones correctivas tomadas.

Por otra parte, La nueva norma establece dos tipos de auditorías, para las cuales debe haber un procedimiento:

1. Auditorías de autoinspección, la cuales deben evaluar, además del cumplimiento de las BPF, al sistema de calidad. Esto con el fin de detectar, corregir y prevenir desviaciones, así como mejorar el sistema de calidad. Estas auditorías deben ser conducidas por personal independiente al área auditada o pueden ser realizadas por personal externo.
2. Auditorías para proveedores de insumos, prestadores de servicios de análisis, prestadores de servicios a sistemas críticos y equipos y maquiladores de procesos de fabricación.

Se observa que la nueva norma especifica cuáles son los proveedores (de insumos) prestadores de servicio (análisis, a sistemas críticos y equipos) y maquiladores (de procesos de fabricación) que deben ser auditados, los cuales anteriormente se dejaban a interpretación de la expresión “que impacten al proceso de fabricación y la calidad del producto”.



La nueva norma especifica que el programa debe plantear auditorías periódicas, así como contar con la evidencia documental que demuestre el cumplimiento del mismo. A diferencia de la versión anterior, no es suficiente con documentar que se realizaron auditorías, sino que también debe ser documentado el cumplimiento del programa previamente establecido.

En lo referente a las medidas tomadas, la norma anterior sólo hacía mención de acciones correctivas derivadas de las auditorías; mientras que en la nueva se consideran acciones tanto correctivas como preventivas (CAPAS).

Finalmente la nueva norma pide que se establezcan por escrito las listas de verificación que consideren las normas, requisitos y referencias aplicables.

2.1.3. Quejas.

De acuerdo a ambas versiones de la norma una queja es toda observación proveniente de un cliente, relacionada con la calidad del producto. La nueva norma, a diferencia de la anterior, establece que debe existir un responsable de la gestión de quejas. El procedimiento para el manejo de éstas debe incluir:

- La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.
- El proceso de investigación (identificar la causa de la queja).
- Definición de las CAPA (acciones correctivas y preventivas) a realizar respecto al problema.
- La forma y el tiempo de respuesta al cliente, en su caso.
- Indicar en qué casos se procederá al retiro de producto de mercado y notificar a la Secretaría a través de la COFEPRIS.
- Como parte de la investigación de una queja de un lote de producto defectuoso, debe extenderse la evaluación a otros lotes con el fin de determinar si éstos también están afectados. Cabe mencionar que anteriormente solo se pedía extender la evaluación a otros lotes en caso de no conformidades.

Los registros de las quejas, deben como mínimo contar con los siguientes datos:

- Nombre del producto, presentación y número de lote.
- Cantidad involucrada.
- Motivo.
- Nombre y localización de quien la genera.

- Resultado de la investigación.
- Acciones tomadas.

Tanto el procedimiento de atención a quejas, como la descripción del registro de éstas coinciden en ambas versiones de la norma; no obstante la versión reciente indica que todas las quejas deben registrarse de forma cruzada con los reportes de investigación generados y hacer referencia a los correspondientes registros de lote involucrado. También un nuevo requerimiento es que debe existir un sistema de revisión periódica de las quejas, con el fin de identificar problemas específicos o recurrentes y tomar las medidas necesarias.

2.1.4. Manejo de producto fuera de especificaciones o no conforme.

Se define como Desviación o no conformidad al no cumplimiento de un requisito previamente establecido. Las indicaciones para el manejo de producto no conforme establecidas por la versión 2013 no tienen diferencia significativa con los establecidos por la versión previa, y son:

- 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 o de cuarentena.
- Debe emitirse un reporte de desviación o no conformidad para definir si puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, re TRABAJADO o rechazado.
- Los procesos de recuperación, reproceso o re trabajo deben ser autorizados por el Responsable Sanitario.
- Debe existir un procedimiento que describa las acciones a tomar en los casos de reacondicionado, recuperado, reproceso o re trabajo de lotes.
- La recuperación de producto en envase primario sólo está permitida en formas farmacéuticas sólidas.
- El re trabajo o el reproceso no están permitidos en productos estériles dosificados en su envase primario.
- 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.
- 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.



- Los lotes reprocesados o retrabajados deben ser sometidos a análisis de calidad y a estudios de estabilidad de acuerdo con la norma oficial mexicana correspondiente y la documentación debe demostrar que cumple con las especificaciones del producto original.
- Los productos rechazados deben ser identificados y segregados hasta su disposición o destino final. Esta debe llevarse a cabo de acuerdo al procedimiento establecido para tal efecto.
- Debe emitirse una orden e instrucciones de retrabajo, recuperación o reproceso específico para cada lote.
- 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.
- La liberación de un lote retrabajado, recuperado o reprocesado debe seguir los pasos descritos en la Norma y contar con la autorización del Responsable Sanitario.

2.1.5. CAPA.

La nueva norma establece que debe existir un sistema para la implementación de CAPA (acciones correctivas y preventivas) resultantes de las no conformidades, quejas, devoluciones, fuera de especificaciones, auditorías, tendencias, y las que defina el propio sistema. Anteriormente se hacía mención de que debían ser documentadas las acciones preventivas y correctivas a tomar, pero no se pedía la existencia de un sistema para implementación de CAPA.

Otra diferencia es que la nueva norma indica que se debe establecer una metodología para la investigación de desviaciones o no conformidades que incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz, la definición de responsables y las fechas compromiso. Por otro lado, la norma anterior indicaba que debía conformarse un Comité Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas en la desviación o no conformidad que evaluaría y determinaría la decisión final de la desviación o no conformidad, la cual no necesariamente tendría un fundamento técnico o estadístico por no ser indicado en la norma.

Cabe aclarar que la nueva norma al igual que la versión anterior, indica que se debe dar seguimiento y evaluar la efectividad de las CAPA establecidas.

2.1.6. Retiro de producto del mercado.

Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva en el caso de alertas sanitarias, y para productos que se sabe o se sospeche que están fuera de especificaciones. El titular del Registro Sanitario o Representante Legal debe notificar a la Secretaría a través de la COFEPRIS la decisión de cualquier retiro de producto, indicando al menos:

- Nombre del producto.
- Fabricante del producto.
- Lote o lotes involucrados.
- Motivo.
- Cantidades, fechas y clientes primarios.
- Lugar de acopio.

Del mismo modo, debe existir un procedimiento que describa:

- El responsable de la ejecución y coordinación del retiro.
- Las actividades de retiro de producto del mercado, que permita que sean iniciadas rápidamente a todos los niveles.
- Las instrucciones de almacenaje del producto retirado.
- Autoridades que deben de ser notificadas de acuerdo a la distribución del producto.
- La revisión de los registros de distribución de producto para venta, muestras médicas o para estudios clínicos que permitan un retiro efectivo del producto.
- La evaluación continua del proceso de retiro.
- El reporte final incluyendo una conciliación entre la cantidad distribuida y la cantidad recuperada, las acciones que deberán tomarse para evitar recurrencia y destrucción del producto.
- La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada mediante simulacros.

Tanto las características de la notificación a COFEPRIS de la decisión de retirar un producto, como las del procedimiento permanecieron inalteradas de la versión 2006 de la norma.



2.1.7. Control de cambios.

De acuerdo a la nueva norma, debe existir un sistema documentado de control de cambios que incluya la evaluación e impacto del cambio propuesto sobre los procesos, proveedores, sistemas críticos, sistemas computacionales, áreas, servicios, equipos, métodos analíticos, especificaciones, documentación, disposiciones regulatorias y calidad del producto. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

La norma anterior establecía el requerimiento del control de los cambios que impactaban la fabricación y calidad del producto los cuales de acuerdo al numeral 15.3 de ésta eran los cambios en: Insumos, Especificaciones, Procedimientos, métodos de análisis, Procesos de fabricación, instalaciones equipos, Sistemas críticos, Sistemas de cómputo. El enfoque anterior implicaba evaluar el impacto sobre la calidad del producto como resultado de un cambio en alguno de los factores mencionados.

Al comparar lo establecido por la nueva norma respecto a la anterior, podemos identificar que el enfoque nuevo sugiere evaluar el efecto del cambio sobre todos los factores mencionados además de la calidad del producto, esto es: un cambio en el tamaño de partícula del granulado deberá ser controlado mediante la evaluación de su efecto no sólo sobre la calidad del producto, sino también sobre el proceso, la documentación, los métodos analíticos, etc. En suma la evaluación del cambio se pide más completa.

Otra diferencia es que la nueva versión incorpora la evaluación del impacto sobre la documentación y disposiciones regulatorias, y se pide la evaluación de cambios en los proveedores en lugar de limitarse únicamente a los insumos.

Los cambios propuestos deberán ser revisados, evaluados y aprobados por un comité o grupo técnico integrado por representantes de las áreas involucradas y por el responsable de la unidad de calidad, quienes deberán dar seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y asegurar su cierre de acuerdo a lo previamente establecido.

2.1.8. Plan maestro de validación (PMV).

El Plan maestro de validación (PMV) es el documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.

La NOM-059-SSA1-2013 indica que debe existir un plan escrito para el desarrollo de las actividades de calificación y validación el cual, como nuevo requerimiento, debe ser autorizado por el mayor nivel jerárquico de la organización además del Responsable Sanitario. En éste debe quedar establecido el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación.

El PMV debe contener:

- Política de validación.
- Estructura organizacional para las actividades de validación.
- Responsabilidades.
- Comité de validación.
- Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar.
- Formatos o referencia cruzada a protocolos y reportes.
- Matriz de capacitación y calificación.
- Control de cambios.
- Referencia a documentos aplicables.
- Métodos analíticos.
- Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.
- Sistemas críticos.
- Equipo de producción y acondicionamiento.
- Procesos o métodos de limpieza.
- Procesos de producción y acondicionamiento.
- Mantenimiento del estado validado.

Adicionalmente la nueva versión de la norma, indica que el PMV Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.

2.1.9. Gestión de riesgos

La Gestión de riesgos es un requerimiento totalmente nuevo para sistema de gestión de calidad por parte de la nueva norma, la cual pide que éste sea aplicado de una manera formal y sistemática. La gestión de riesgos tiene la finalidad de



identificar, mitigar y controlar riesgos potenciales a la calidad, y apoyar a la organización en la toma de decisiones. La evaluación de los riesgos debe basarse en el conocimiento científico y debe incluir la identificación, el análisis, la evaluación y el control del riesgo.

2.1.10. Revisión anual de producto (RAP).

La NOM-059-SSA1-2013 establece que debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada producto con la finalidad de obtener información objetiva del desempeño del producto, consistencia en los procesos y cumplimiento regulatorio. El registro de la revisión anual de cada producto debe contener al menos:

- Nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad.
- Número de lotes fabricados en el año, número de lotes aprobados con desviaciones o no conformidades y número de lotes rechazados.
- Resumen con los datos de las operaciones críticas, controles de proceso y producto terminado que permita el análisis de tendencias.
- Registro de las desviaciones o no conformidades, resultados fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo el informe de la investigación y conclusiones de las acciones realizadas.

A diferencia de la norma anterior, en la actual no se pide que el RAP contenga obligatoriamente estudios de estabilidad, evaluación del estado de la validación del proceso ni de la metodología analítica.

2.1.11. Transferencia de tecnología.

La Transferencia de tecnología es el proceso sistemático que es seguido para pasar el conocimiento y la experiencia obtenida durante el desarrollo y/o comercialización del producto a otra unidad responsable y autorizada. Este proceso Incluye la transferencia de documentación y la capacidad demostrada de la unidad receptora del desempeño efectivo de los elementos críticos de la tecnología transferida, hasta la satisfacción de todas las partes y cumplimiento de la normativa vigente.

De acuerdo a la nueva norma la transferencia de tecnología deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere personal capacitado, requisitos de

calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad. Asimismo, la transferencia de tecnología debe ser formalizada a través de un acuerdo técnico, el cual no se pedía anteriormente.

Por otra parte, una diferencia notable de la nueva norma respecto a la anterior es que en esta última la transferencia de tecnología no era definida en el glosario de términos, y sólo se indicaba que “el titular del registro debía asegurar la transferencia de tecnología al maquilador y esta debe estar documentada” (numeral 9.7.4).

2.1.12. Control de documentos.

En conformidad con la versión reciente de la norma, la gestión de calidad debe estar soportada con un sistema de documentación y es esencial para evidenciar el cumplimiento de las BPF. La documentación debe estar escrita en idioma español y puede existir en papel, medios electrónicos o fotográficos.

Todos los documentos deben estar definidos en el sistema de gestión de calidad de la organización. El objetivo de contar con un sistema de documentación es el poder implementar, controlar, supervisar y registrar todas las actividades que impactan la calidad de los medicamentos. Se deben implementar los controles adecuados que aseguren su claridad, veracidad, exactitud, integridad, disponibilidad y legibilidad.

A continuación en la Tabla 2-A resumen las diferencias y nuevos requerimientos del sistema de gestión de calidad establecidos por la NOM-059-SSA1-2013, respecto a la versión anterior.



Tabla 2-A Comparación de los requerimientos en el sistema de gestión de calidad de la NOM-059-SSA1-2013 respecto a la versión previa (2006).

Tema	NOM-059-SSA1-2006	Numeral	NOM-059-SSA1-2013	Numeral
Manual de calidad.	Lo pedía como requisito.	7.1.8.1	Especifica requerimientos mínimos en su contenido.	6.2.1-6.2.5
Auditorías.	Clasifica las auditorías como: auditorías Internas y auditorías externas.	16.1	Clasifica las auditorías como auditorías de auto inspección y auditorías a: proveedores, prestadores de servicio y maquiladores.	6.3.1 y 6.3.4
	Sólo plantea Evaluación del cumplimiento de las BPF (de la norma) para las auditorías internas.	16.1.1	Plantea la evaluación también del sistema de gestión de calidad para las auditorías de auto inspección.	6.3.1
	Pide que se dé seguimiento de las acciones correctivas tomadas.	16.2.4.	Pide dar seguimiento tanto a las acciones correctivas y preventivas.	6.6.1
	Sólo menciona que debe haber un programa de auditorías y evidencia documentada.	16.2.1 y 16.2.3	Debe existir un programa de auditorías periódicas . Y se debe documentar el cumplimiento del programa .	6.3.6
	N/A	N/A	Pide que se establezcan por escrito las listas de verificación que consideren las normas, requisitos y referencias aplicables.	6.3.7
Quejas.	N/A	N/A	Debe haber un Responsable de la gestión de quejas.	6.4.1
	Sólo pide extender la evaluación a otros lotes en caso de no conformidades.	11.5	Como parte de la investigación de una <u>queja</u> de un lote de producto defectuoso, debe extenderse la evaluación a otros lotes con el fin de determinar si éstos también están afectados.	6.4.3
	Sólo indica los datos mínimos para el registro de las quejas.	12.3.6 y 7.5.5	Indica, además de los datos a registrar, que todas las quejas deben registrarse de forma cruzada con los reportes de investigación generados y hacer referencia a los correspondientes registros del lote involucrado.	6.4.5
	Se limita a indicar la atención y el registro de las quejas.	12.1-12.2.3	Indica que debe haber una revisión periódica de las quejas para identificar problemas específicos o recurrentes y tomar las medidas necesarias.	6.4.6
Manejo de producto fuera de especificaciones o no conforme.	Sin diferencia significativa	9.9.1-9.9.11	Sin diferencia significativa	6.5.1-6.5.13

Continuación de tabla 2-A Comparación de los requerimientos en el sistema de gestión de calidad de la NOM-059-SSA1-2013 respecto a la versión previa (2006).				
CAPA	Debía existir un sistema enfocado en asegurar que todas las <u>desviaciones o no conformidades</u> fueran <u>investigadas, evaluadas y documentadas</u>	11.1	Debe existir un <u>sistema para la implementación de las CAPA</u> resultantes de las no conformidades, quejas, devoluciones, fuera de especificaciones, auditorías, tendencias y las que defina el propio sistema.	6.6.1
	Debía integrarse un comité técnico integrado por representantes de las áreas involucradas en la desviación o no conformidad, el cual evaluaría y determinaría la decisión final de la desviación o no conformidad.	11.2	Debe tenerse una metodología para la investigación de desviaciones o no conformidades que <u>incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas</u> para determinar la causa raíz, la <u>definición de responsables</u> y las fechas compromiso.	6.6.2
Retiro de producto.	Sin diferencia significativa.	13.1-13.3	Sin diferencia significativa.	6.7 14.1 - 14.3
Control de cambios.	<u>Evaluación y documentación de los cambios que impactan a la fabricación y calidad del producto.</u> Se deben identificar, documentar, revisar y aprobar los <u>cambios en:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Insumos. • Especificaciones. • Procedimientos. • Métodos de análisis. • Procesos de fabricación. • Instalaciones y equipos • Sistemas críticos. • Sistemas de cómputo. 	15.3	<u>Evaluación del impacto del cambio propuesto sobre:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Procesos. • Proveedores. • Sistemas críticos. • Sistemas computacionales. • Áreas, servicios y equipos. • Métodos analíticos. • Especificaciones. • Documentación. • Disposiciones regulatorias. • <u>Calidad del producto.</u> 	6.8.1
PMV	Entre las funciones más importantes del <u>Responsable Sanitario</u> está la de aprobar todos los estudios del PMV.	5.9.5	El PMV debe ser autorizado por el <u>mayor nivel jerárquico de la organización</u> además del Responsable Sanitario	6.9 9.4.1
	Las actividades de validación deben estar integradas en un PMV.	14.2	El PMV debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.	9.4.2.17
	Cuando se requiera, debido a la magnitud del proyecto, puede ser necesaria la creación de planes maestros de validación separados.	14.2.5	No plantea la posibilidad.	N/A



Continuación de tabla 2-A Comparación de los requerimientos en el sistema de gestión de calidad de la NOM-059-SSA1-2013 respecto a la versión previa (2006).				
Gestión de riesgos.	N/A	N/A	Pide la aplicación formal y sistemática de la gestión de riesgos, con la finalidad de: identificar, mitigar y controlar riesgos potenciales a la calidad, así como apoyar a la organización en la toma de decisiones.	6.10
RAP.	Dentro del contenido del RAP se pedían: <ul style="list-style-type: none"> Estudios de estabilidad. Evaluación del estado de la validación del proceso y la metodología analítica. 	7.5.7.5 y 7.5.7.6	No los hace obligatorios.	N/A
Transferencia de tecnología.	El titular del registro debe asegurar la transferencia de tecnología al maquilador y ésta debe estar documentada.	9.7.4	La transferencia de tecnología deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere: personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad, Asimismo debe ser formalizada a través de un <u>acuerdo técnico</u> .	6.12.1
Control de documentos	N/A.	N/A	Todos los documentos deben estar definidos en el sistema de gestión de calidad de la organización.	6.13 5.1.1



3. CAPITULO III Elementos del sistema de calidad farmacéutico presentados en la guía Q10 de la ICH.

La guía Q10 de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) propone un modelo de sistema de calidad farmacéutico basado en conceptos ISO 9001, requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura regionales (miembros de la ICH) y la guía Q7 de la ICH (Good Manufacturing Practices). Las empresas son libres de elegir aplicar parcial o totalmente las recomendaciones de esta guía. Sin embargo, dado a que la regulación de los países miembros de la ICH tiene una tendencia a adoptar las recomendaciones de las guías, poner en práctica el mayor porcentaje posible haría que el sistema de calidad implementado no distara mucho de los requerimientos normativos de un futuro cercano. El sistema de gestión de calidad presentado en la guía ICH Q10 se basa en 3 aspectos fundamentales:

- La responsabilidad de la dirección.
- Mejora continua en el desempeño del proceso y calidad del producto.
- Mejora continua en el Sistema de Calidad Farmacéutico.

3.1. Responsabilidad de la dirección.

El liderazgo es esencial para establecer y mantener un compromiso de toda la empresa con la calidad y la correcta aplicación del sistema de calidad farmacéutico. Para que esto pueda llevarse a cabo es necesario el compromiso de la dirección. La guía Q10 recomienda que la alta dirección:

- Participe en el diseño, implementación, monitoreo y mantenimiento de un sistema de calidad farmacéutico efectivo.
- Demuestre un apoyo firme y visible al sistema de gestión de calidad farmacéutico y asegurar su implementación en la organización.
- Garantice una comunicación oportuna y efectiva, así como la existencia de un proceso de escalamiento, para plantear cuestiones de calidad a los niveles de Gestión adecuados. Por otro lado también debe asegurar que se cuente con un proceso de comunicación que permita el flujo de la información referente a la calidad entre todos los niveles de la organización.
- Defina los roles individuales y colectivos, las responsabilidades, las autoridades, y las interrelaciones entre todas las unidades de organización



involucradas con el sistema de calidad farmacéutico. De igual forma debe asegurarse que dichas interacciones sean conocidas y comprendidas por todos los niveles de la organización.

- Lleve a cabo revisiones del desempeño de los procesos, la calidad del producto y del sistema de calidad
- Promueva la mejora continua.
- Se comprometa con la disponibilidad de los recursos apropiados para la aplicación y mejora del sistema de gestión de calidad.
- Se asegure del control de las actividades de los maquiladores relacionadas con la calidad del producto y la calidad de las materias primas (la cual debe provenir de la cadena de suministro establecida). Estos procesos deben incorporar el análisis de riesgo, asimismo deben presentarse como un acuerdo escrito entre ambas partes.

3.2. Mejora continua en el desempeño del proceso y calidad del producto.

Para la mejora continua en el desempeño del proceso y calidad del producto, la guía recomienda incluir el enfoque de calidad durante todo el ciclo de vida del producto y no sólo durante la fase de comercialización. Para ello es importante tener claros los objetivos perseguidos en cada una de las etapas del ciclo de vida del producto.

3.2.1. Objetivos en las fases del ciclo de vida del producto.

3.2.1.1. Desarrollo Farmacéutico.

Etapa cuyo objetivo es diseñar el producto junto con su proceso de fabricación. Se busca que el proceso desarrollado lleve consistentemente al rendimiento previsto y a la obtención de un producto que satisfaga las necesidades de los clientes (pacientes, profesionales de la salud, etc.) y los requerimientos de las autoridades regulatorias.

3.2.1.2. Transferencia de Tecnología.

El objetivo de las actividades de transferencia de tecnología es transmitir el conocimiento del producto y de proceso desarrollado a los centros donde se producirá el producto. Este conocimiento forma la base para la estrategia de control, el enfoque de validación del proceso y la mejora continua conforme la marcha.

3.2.1.3. Fabricación Comercial.

Los objetivos de las actividades de fabricación incluyen: la realización y venta del producto; el establecimiento y mantenimiento del estado de control; y la mejora continua del proceso y producto como resultado de la retroalimentación.

Por su parte, el sistema de calidad debe asegurar que:

- El producto cumple con las especificaciones de calidad preestablecidas de manera consistente.
- El rendimiento del proceso sea adecuado.
- El conjunto de controles establecidos sean apropiados.
- Sean identificadas y evaluadas oportunidades de mejora.

3.2.1.4. Descontinuación del producto.

Actividades destinadas a gestionar la fase terminal del ciclo de vida del producto de manera eficaz. Debe utilizarse un enfoque predefinido para administrar actividades como:

- La retención de documentación y muestras
- Evaluación continua del producto (por ejemplo manejo de quejas y la estabilidad)
- Reportar en conformidad con los requisitos regulatorios.

3.2.2. Elementos del sistema de Calidad Farmacéutico.

La guía Q10 de la ICH presenta 4 elementos necesarios para la mejora continua en el desempeño del proceso y calidad del producto, éstos son:

1. Sistema de monitoreo del desempeño y de la calidad del producto.
2. Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA).
3. Sistema de control de cambios.
4. Revisión del desempeño de los procesos y la calidad del producto.

Estos elementos deben ser aplicados de una manera acorde a cada una de las etapas del ciclo de vida del producto, reconociendo las diferencias entre los objetivos de éstas.



3.2.2.1. Sistema de monitoreo del desempeño del proceso y de la calidad del producto.

La planificación y ejecución de un sistema para el monitoreo del desempeño de los procesos y de la calidad del producto permite garantizar el mantenimiento de un estado de control. Un sistema de monitoreo efectivo llevará a producir de forma consistente un producto con la calidad deseada. El sistema de monitoreo de la calidad del producto y desempeño de los procesos debe utilizar la gestión de riesgos para establecer la estrategia de control. Esto puede incluir parámetros y atributos relacionados con:

- El fármaco, medicamento (materiales y componentes).
- Condiciones de las instalaciones.
- Condiciones de operación de equipos.
- Controles durante el proceso.
- Especificaciones de productos terminados.
- Métodos.
- Frecuencia del monitoreo.

La estrategia de control debe facilitar la oportuna retroalimentación y definición de medidas correctivas y preventivas apropiadas.

El sistema de monitoreo también debe proporcionar las herramientas para la medición y el análisis de los parámetros y atributos identificados en la estrategia de control, las cuales pueden ser herramientas estadísticas y administrativas. Otras características que debe tener el sistema de monitoreo de la calidad del producto y desempeño del proceso son:

- Permitir identificar las fuentes de variación a controlar por afectar el desempeño del proceso y la calidad del producto.
- Incorporar la retroalimentación sobre la calidad del producto a partir de fuentes tanto internas (auditorías, no conformidades, rechazo de producto, etc.), como externas (quejas, auditorías e inspecciones reglamentarias, etc.).
- Proporcionar conocimiento que permita: una mayor comprensión del proceso, enriquecer el espacio de diseño, y enfoques innovadores para la validación de proceso.

En la Tabla 3-A se presenta la forma en que se puede aplicar el sistema de monitoreo del desempeño y calidad del producto.

Tabla 3-A El Sistema de monitoreo del desempeño del proceso y de la calidad del producto a través del ciclo de vida del producto.

Etapa	Forma de aplicar
Desarrollo.	Establecer una estrategia de control para la producción.
Transferencia de tecnología.	Aplicar la experiencia y conocimiento obtenido durante la transferencia y escalamiento en el desarrollo de la estrategia de control.
Fabricación y comercialización.	Se debe contar ya con un sistema de control definido que permita asegurar el estado de control e identificar áreas de oportunidad.
Descontinuación del producto.	Deben completarse los estudios de estabilidad y monitorearse el producto aún en el mercado conforme a la regulación Sanitaria.

3.2.2.2. Sistema de Acciones Correctivas y Acciones Preventivas (CAPA).

Se debe contar con un sistema para la implementación de acciones correctivas y acciones preventivas que resulten de la investigación de las quejas, los rechazos de productos, no conformidades, desviaciones, auditorías, inspecciones regulatorias, hallazgos, y las tendencias observadas por medio del sistema de monitoreo del desempeño del proceso y calidad del producto. El proceso de investigación debe estar enfocado a determinar la causa raíz del problema. Asimismo, la formalidad y la documentación de la investigación deben ser proporcionales al nivel de riesgo. En la Tabla 3-B se presenta la forma en que se aplica CAPA en las diferentes etapas del ciclo de vida del producto.

Tabla 3-B Aplicación de CAPA a través del ciclo de vida del producto.

Etapa	CAPA
Desarrollo.	Incorporar CAPA a los hallazgos que se presentan durante el desarrollo es útil.
Transferencia de tecnología.	Emplear CAPA ofrece retroalimentación y mejora continua.
Fabricación y comercialización.	CAPA debería ya de aplicarse así como la medición de la efectividad de las acciones.
Descontinuación del producto.	Se recomienda seguir ocupando CAPA respecto al impacto del producto remanente en el mercado, así como otros productos que podrían verse afectados.



3.2.2.3. Sistema de control de cambios.

La innovación, la mejora continua, los resultados de rendimiento de los procesos, el monitoreo de la calidad del producto y CAPA guían al cambio. Con el fin de evaluar, aprobar y poner en práctica estos cambios correctamente, una empresa debe tener un sistema eficaz de control de cambios que asegure que no hay consecuencias inintencionadas de la modificación. El sistema de control de cambios, según corresponda a la etapa del ciclo de vida del producto, debe llevarse a cabo con la formalidad adecuada al nivel de riesgo.

Se debe evaluar todos los cambios propuestos en relación con lo registrado y autorizado ante la autoridad sanitaria. Aunque los cambios que quedan dentro del espacio de diseño establecido no requieren ser notificados a la autoridad sanitaria, es necesario su análisis en conformidad con el sistema de gestión de calidad farmacéutico.

El espacio del diseño se define como la combinación multidimensional e interacción de las variables de entrada (por ejemplo, atributos de los materiales) y los parámetros del proceso para los que se ha demostrado que garantizan la calidad del producto. El espacio de diseño es propuesto por el solicitante y está sujeto a ser evaluado y aprobado por la entidad regulatoria. El trabajar dentro del espacio de diseño no se considera como un cambio (ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical development Q8 (R2), 2009).

Los cambios propuestos deben ser evaluados por los equipos de expertos de las áreas pertinentes que contribuyan con su experiencia y conocimiento para asegurarse de que el cambio esté técnicamente justificado. Deben establecerse los probables criterios para la evaluación de los cambios propuestos.

Después de la implementación del cambio se debe evaluar que se hayan alcanzado los objetivos y que no se haya impactado perjudicialmente la calidad del producto.

En la Tabla 3-C se presenta la forma en que se aplica el sistema de control de cambios en las diferentes etapas del ciclo de vida del producto.

Tabla 3-C Aplicación del control de cambios a través del ciclo de vida del producto.

Etapa	Sistema de control de cambios
Desarrollo.	Es recomendable documentar los cambios inherentes al desarrollo.
Transferencia de tecnología.	Se recomienda documentar y evaluar los cambios y ajustes realizados.
Fabricación y comercialización.	Debería contarse con un sistema de control de cambios formalmente instaurado.
Descontinuación del producto.	Si llegasen a realizarse cambios, estos deberían pasar por un control de cambios adecuado.

3.2.2.4. Revisión del desempeño del proceso y calidad de producto por parte de la Dirección.

La revisión por parte de la Dirección debe dar garantía de que el desempeño del proceso y la calidad del producto se gestionan durante el ciclo de vida. Dependiendo del tamaño y la complejidad de la empresa, la revisión por la dirección puede ser una serie de revisiones en los distintos niveles directivos que incluya una comunicación oportuna y efectiva, o un proceso de escalamiento para plantear cuestiones de calidad a los niveles superiores de la dirección. El sistema de revisión por la Dirección debe incluir los resultados de las inspecciones regulatorias, hallazgos, auditorías y otras evaluaciones, además de los compromisos establecidos con las autoridades regulatorias. Las revisiones periódicas de la calidad pueden incluir:

- Medición de la satisfacción del cliente (quejas de calidad de producto y retiros del producto del mercado).
- Conclusiones del monitoreo de la calidad del producto y desempeño del proceso.
- La efectividad de los cambios hechos al proceso o producto, incluyendo las derivadas de acciones correctivas y acciones preventivas.
- Cualquier acción en seguimiento proveniente de revisiones por parte de la dirección previas.



El sistema de revisión por la dirección deberá tener como resultado la identificación de las acciones apropiadas a tomar, como pueden ser: mejoras en los procesos de fabricación y producto, suministro, la formación de personal y/o reordenación de los recursos, al igual que captura y difusión del conocimiento. En la Tabla 3-D se presenta la forma en que se debiera aplicar la revisión por la Dirección del desempeño del proceso y calidad de producto en las diferentes etapas del ciclo de vida del producto. Tabla 3-D

Tabla 3-D La revisión por la Dirección del desempeño del proceso y calidad de producto a través del ciclo de vida del producto.

Etapas	Revisión de la Dirección
Desarrollo.	La dirección debe revisar que el producto y diseño del proceso sean adecuados.
Transferencia de tecnología.	Debería llevarse a cabo una revisión por la dirección para asegurarse de la factibilidad de la producción del producto a escala industrial.
Fabricación y comercialización.	La revisión por la dirección debería ya ser un sistema estructurado.
Descontinuación del producto.	La dirección debería revisar lo relacionado a las quejas, estabilidad y otros temas relacionados.

3.3. Mejora continua del sistema de calidad farmacéutico.

Entre las actividades que deben llevarse a cabo para gestionar y mejorar continuamente el sistema de calidad farmacéutica se encuentran:

3.3.1. Revisión de la gestión del Sistema de Calidad Farmacéutico.

La alta dirección debe tener un proceso formal para la revisión del sistema de calidad farmacéutico en forma periódica. La revisión debe incluir:

- La medición del cumplimiento de los objetivos del sistema de calidad.
- La evaluación de los indicadores de desempeño que se pueden utilizar para supervisar el eficacia de los procesos dentro del sistema de calidad farmacéutica, tales como:

- 1) Quejas, desviaciones, CAPA y los procesos de control de cambios.
- 2) Retroalimentación de los maquiladores.
- 3) Procesos de auto-evaluación, incluyendo evaluaciones de riesgos, tendencias, y auditorías.
- 4) Las evaluaciones externas como las inspecciones y los resultados de auditorías regulatorias o de los clientes.

3.3.2. Monitoreo de factores internos y externos que tienen impacto en el sistema de calidad.

Los factores internos y/o externos que tienen impacto en el sistema de calidad son:

- Las regulaciones emergentes, guías y los temas de calidad que pueden afectar el Sistema de Calidad.
- Las innovaciones.
- Los cambios en el entorno empresarial y los objetivos.
- Los cambios en la propiedad del producto.

Como resultado de la revisión y monitoreo, además de la detección de oportunidades de mejora al sistema de calidad, podemos obtener la asignación o reasignación de recursos y/o la formación del personal; las revisiones de la política de calidad y objetivos de calidad, así como la documentación y la oportuna comunicación de los resultados de la revisión y de las acciones a la alta dirección.



4. CAPÍTULO IV Métodos y herramientas para la gestión de riesgos presentados en la guía Q9 de la ICH.

Aunque la gestión de riesgos ya había sido aplicada en organizaciones tanto empresariales como gubernamentales, en la industria farmacéutica actual su aplicación ha sido limitada, lo que ha impedido aprovechar en su totalidad los aportes que ésta puede ofrecer para implementar un sistema de calidad efectivo.

El riesgo se define como la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. Un enfoque de gestión de riesgos de calidad eficaz permite identificar y controlar los posibles problemas de calidad durante el desarrollo y la fabricación. La gestión de los riesgos de la calidad además facilita que las decisiones sean tomadas de manera informada.

La guía Q9 de la ICH busca orientar tanto a la industria como a las autoridades regulatorias sobre los principios de la gestión de riesgos, así como algunas de las herramientas reconocidas para dicha gestión, las cuales permiten que se tomen decisiones con base al riesgo de manera efectiva.

Cabe mencionar que no siempre es necesaria la aplicación formal de la gestión de riesgos (utilizando herramientas reconocidas). El uso de los procesos de gestión de riesgos informales (utilizando herramientas empíricas) también se puede considerar aceptable en algunas etapas del ciclo de vida del producto.

4.1. Principios de la gestión de riesgos.

Los principios de la gestión de riesgos son:

1. La evaluación del riesgo debe estar basada en conocimiento científico y vinculado con la protección del paciente.
2. El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos debe ser adecuado a la magnitud del riesgo.

4.2. Responsabilidades.

Generalmente los responsables de tomar las decisiones son un grupo multidisciplinario de expertos de las áreas relacionadas. Dicho grupo se encarga de



coordinar la gestión de riesgos de la calidad y asegurarse que el sistema de gestión de riesgos sea definido, desglosado, revisado y que se cuente con los recursos necesarios.

4.3. Valoración del riesgo.

La guía divide el proceso de valoración del riesgo en 3 pasos:

4.3.1. Identificación del riesgo: ¿Qué podría salir mal?

Consiste en el análisis de información teórica, datos históricos, opiniones informadas e inquietudes de las personas relacionadas para identificar qué cosas malas podrían ocurrir, así como sus posibles consecuencias.

4.3.2. Análisis del riesgo: ¿Qué tan probable es que ocurra? ¿Qué tan severas serían las consecuencias?

Consiste en relacionar, cuantitativa o cualitativamente, el daño o peligro identificado con su probabilidad de ocurrencia y la severidad de sus consecuencias.

4.3.3. Evaluación del riesgo.

Consiste en comparar el riesgo identificado y analizado contra criterios preestablecidos que permitan su clasificación y priorización, para ello se considera la contundencia de la evidencia presentada para las tres preguntas anteriores.

Para que la evaluación del riesgo sea efectiva, es necesario tener en cuenta la incertidumbre asociada a:

- La información de la que se dispone.
- Entendimiento del proceso.
- Fuentes de peligro.
- La probabilidad de detección del problema.

Finalmente la valoración del riesgo se dirige hacia la descripción cualitativa (alto, mediano, bajo) o cuantitativa (en una escala) de un rango de riesgos.

4.4. Control del riesgo.

Una vez identificado el riesgo se deben tomar decisiones para reducir el riesgo a un nivel aceptable. El grado de control que los responsables de ello elijan deberá ser proporcional a la magnitud del riesgo, razón por la que podría ser determinado mediante un análisis costo-beneficio. Algunas preguntas que facilitan dicha tarea son:

- ¿El riesgo se encuentra alrededor de un valor aceptable?
- ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar el riesgo?
- ¿Cuál sería el punto balanceado entre beneficios, riesgo y recursos?
- ¿Se ha introducido algún otro riesgo como resultado de(l) los control(es) implementados.

A) Reducción del riesgo.

Cuando el nivel del riesgo excede lo especificado se puede reducir mediante acciones que disminuyan la severidad o probabilidad de ocurrencia del daño. Un ejemplo de lo anterior es la incorporación de procesos que incrementen la detectabilidad.

B) Aceptación del riesgo.

Cuando no es posible eliminar el riesgo completamente, aún con las mejores prácticas de gestión de riesgos, se debe decidir un nivel de aceptación basado en cada caso en específico.

4.5. Comunicación del riesgo.

Es necesario que los responsables de tomar las decisiones de la gestión de riesgos de calidad, las documenten y comuniquen a las demás partes involucradas (pertenecientes a la misma industria, autoridades regulatorias o pacientes). La información incluida podría relacionarse con la existencia, naturaleza, forma, probabilidad, gravedad, aceptabilidad, el control, el tratamiento, la defectibilidad u otros aspectos de los riesgos para la calidad.

4.6. Revisión de los Riesgos.

Se debe implementar un mecanismo de revisión de los resultados del proceso de gestión de riesgos; esto con el fin de obtener nuevo conocimiento y experiencia. El proceso de gestión de riesgos debe incluso aplicarse a eventos (resultados de



auditorías, inspecciones, recalls, investigaciones de la causa raíz de desviaciones, etc.) que pudieran impactar las decisiones ya tomadas sobre un riesgo.

Se recomienda que la frecuencia de la revisión se base en el nivel del riesgo. Asimismo, debe incluir la reconsideración de las decisiones de aceptación del riesgo tomadas previamente.

4.7. Metodologías para la gestión de riesgos.

Aunque los riesgos para la calidad ya eran evaluados y gestionados de manera informal por algunas empresas farmacéuticas mediante la compilación de las observaciones, tendencias y otra información, el propósito de la guía es que se adopte un sistema de gestión de riesgos que tenga la formalidad y requerimientos de documentación adecuados a la magnitud del riesgo manejado. Del mismo modo pretende que dicho sistema haga uso de herramientas reconocidas, como las siguientes:

- Métodos para facilitar la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de verificación, etc.).
- Análisis de Modo de Fallos y Efectos (FMEA).
- Análisis de Modo de Fallos, Efectos y Criticidad (FMECA).
- Análisis de Árbol de Fallos (FTA).
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP).
- Análisis de Peligros y de Operabilidad (HAZOP).
- Análisis Preliminar de Peligros (PHA).
- Clasificación y filtrado de riesgos.
- Herramientas estadísticas de apoyo.

El uso combinado de estas herramientas permite aplicar los principios de gestión de riesgos de calidad de manera que se ajusten a las peculiaridades de cada área.

4.7.1. Métodos para facilitar la gestión básica de riesgos.

Algunas de las técnicas simples que se usan habitualmente para estructurar la gestión de riesgos mediante la organización de los datos y que facilitan la toma de decisiones son:

- Diagramas de flujo
- Hojas de verificación
- Mapeo de Procesos

- Diagramas de causa y efecto (diagrama de Ishikawa).

4.7.2. Análisis de Modo de Fallos y Efectos (FMEA).

El Análisis de Modo de Fallos y Efectos (FMEA por sus siglas en inglés) consiste en evaluar los modos potenciales de fallo de los procesos y su posible efecto en los resultados y/o el desempeño del producto. Es una herramienta útil para identificar los modos importantes de fallo, así como los factores causantes de éstos y sus posibles efectos. Una vez establecidos los modos de fallo es posible priorizar las actividades de monitoreo y control de acuerdo al nivel del riesgo.

4.7.2.1. Áreas potenciales de uso.

Las áreas potenciales en las cuales FMEA puede ser aplicado son:

- Priorizar riesgos y monitorear la efectividad de las actividades de control.
- Análisis de equipos, instalaciones, operaciones de fabricación y su efecto sobre el producto o proceso.
- Identificación de elementos del sistema que lo vuelven vulnerable.
- Como base del Diseño y guía para el despliegue de recursos.

4.7.2.2. Metodología.

Esta herramienta requiere de la participación de un grupo multidisciplinario liderado por el experto y responsable del sistema, proceso o servicio a mejorar. El equipo debe:

1. *Identificar el modo de fallo.*

El modo de fallo es la forma en la que el sistema, proceso o servicio puede fallar en el cumplimiento de una especificación, o en el desempeño de su función. Son muchas las formas en que un componente o sistema puede fallar. Con el fin de asegurar que un análisis completo se ha realizado, se debe examinar cada modo de fallo de un componente y/o de salida en las siguientes condiciones:

- En caso de no operar en el momento adecuado.
- Operación intermitente.
- No dejar de funcionar en el momento adecuado.
- La pérdida de la salida o resultado.



- Degradado o capacidad operativa reducida.
2. *Identificar las causas del fallo.*

Es un hecho que un modo de fallo puede tener origen por más de una causa (mecanismo de fallo). Es importante considerar todas las causas posibles; no obstante se debe tener cuidado de no sobre-analizar el por qué una parte ha fallado. Un ejemplo ilustrativo es el siguiente:

¿Por qué podría haber partículas ajenas al producto?

R= Contaminación del tanque.

¿Por qué se podría contaminar el tanque?

R= Por sello hermético roto.

¿Por qué el sello podría estar roto?

R= El sello podría ser defectivo desde su fabricación. Podría haber sido mal colocado. Error del operador.

En el ejemplo anterior la causa raíz es que el sello estaba roto, la tercera pregunta y un análisis aún mayor resultaría poco práctico para un análisis FMEA.

3. *Determinar los efectos del fallo.*

El efecto del fallo es la forma en la que la que éste se manifiesta, es decir, cómo se ve perturbado el sistema ante la falla del equipo, así como las consecuencias e impacto. Un modo de fallo determinado puede tener consecuencias tanto en la operación, subsistema, o salida, implicados directamente con la etapa en que se presenta (efecto local), como en las operaciones, subsistemas o salidas posteriores o finales. Por lo tanto su impacto en todas ellas debe ser analizado.

4. *Métodos de detección de fallos*

Otro aspecto a analizar son los medios por los que se puede detectar la aparición del fallo. Dichos medios pueden incluir: dispositivos visuales, alarmas, dispositivos de detección automática, control mediante supervisión, actividades de inspección y verificación por parte del personal etc. Cuando se carece de algún medio de detección del fallo, se debe evaluar qué tanto el fallo pone en peligro la funcionalidad o la seguridad del sistema y la del personal.

5. *Disposiciones de compensación.*

Las disposiciones de compensación son acciones que el operador puede tomar para mitigar o minimizar el efecto de un fallo en el sistema. Cualquier disposición de compensación integrada en el sistema que pueda anular o minimizar los efectos de un mal funcionamiento o falla deben ser identificados.

6. Jerarquización.

El análisis de modos de fallo y efectos culmina con la jerarquización de cada modo de fallo respecto a la severidad del efecto. Esta permitirá poder priorizar las medidas y acciones tomadas por el grupo de expertos (como incluir o adicionar dispositivo de detección) cuando analicen el FMEA completo. En la Tabla 4-A se presenta un ejemplo de escala cualitativa que puede ser aplicada en la jerarquización de modos de fallo. En la Tabla 4-B se presenta un ejemplo de análisis FMEA resultante de llevar a cabo los 6 pasos mencionados anteriormente.

Tabla 4-A Ejemplo de una escala cualitativa para la jerarquización de los efectos asociados a fallos de un sistema. (Headquarters, department of the Army, 2006).

Valor asignado	Efecto	Descripción
1	Ninguno	Efecto despreciable sobre Seguridad, Salud, Medio Ambiente o funcionalidad.
2	Muy bajo	Interrupción Menor en el funcionamiento las instalaciones. Es posible reparar la falla al mismo tiempo que se da a conocer.
3	bajo	Interrupción Menor en el funcionamiento las instalaciones. La falla tarda poco tiempo en ser reparada pero no retrasa el proceso .
4	Moderado-bajo	Interrupción moderada en el funcionamiento las instalaciones. Alguna porción de la producción deberá ser retrabajada o el proceso se retrasa .
5	Moderado	Interrupción moderada en el funcionamiento las instalaciones. La totalidad de la producción deberá ser retrabajada o se retrasa el proceso .
6	Moderado-alto	Interrupción moderada en el funcionamiento las instalaciones. Alguna porción de producción se ha perdido. Hay un retraso moderado para la restauración del funcionamiento.
7	Alto	Interrupción significativa en el funcionamiento las instalaciones. Alguna porción de producción se ha perdido . Hay un retraso significativo para la restauración del funcionamiento.
8	Muy alto	Interrupción significativa en el funcionamiento las instalaciones. Toda la producción se ha perdido. Hay un retraso significativo para la restauración del funcionamiento.
9	Crítico	Con impacto potencial en la seguridad, salud o ambiental. La falla se presentará con advertencia .
10	Severo	Con impacto potencial en la seguridad, salud o ambiental. La falla se presentará Sin advertencia .

Tabla 4-B Ejemplo de un análisis FMEA realizado a una encartonadora de blíster.

Equipo, operación,	Modos de fallo potenciales	Mecanismo de fallo (causa)	Efectos del fallo			Detección	Disposiciones de compensación	Clasif.
			Locales	Posteriores	Al final			
Encartonadora Ilseman 200	Maltrato de caja	Equipo desajustado	Daño en la presentación del producto			Visual por operador.	Ajustar máquina	2
	No coloca instructivo	Equipo desajustado	El producto incumplirá un aspecto legal	El producto no podrá ser acondicionado en el empaque secundario	El producto no podrá ser comercializado	Verificadora de peso	Ajustar máquina y verificar el correcto funcionamiento de la verificadora de peso. Revisión del 100 % del producto producido desde la última inspección.	4
	No coloca blíster	Equipo desajustado	El producto no cumplirá las especificaciones de calidad.	El producto no podrá ser acondicionado en el empaque secundario	El producto no podrá ser comercializado	Verificadora de peso	Ajustar máquina y verificar el correcto funcionamiento de la verificadora de peso. Revisión del 100 % del producto producido desde la última inspección.	4
.....



4.7.3. Análisis de Modos de Fallos, Efectos y Criticidad (FMECA).

Es una extensión de FMEA a la cual se ha incorporado una investigación sobre el grado de criticidad de las consecuencias, sus respectivas probabilidades de ocurrencia y su detectabilidad, convirtiéndose así en un análisis de modos de fallos, efectos y criticidad (FMECA). Para realizar este tipo de análisis se deben establecer las especificaciones del producto o del proceso. FMECA puede identificar los lugares donde las acciones preventivas adicionales podrían ser apropiadas para minimizar los riesgos.

4.7.3.1. Áreas potenciales de uso.

- Se recomienda sea utilizada principalmente para fallos y riesgos asociados con los procesos de fabricación, sin embargo, no se limita.
- Dado que el resultado de un análisis FMECA es una evaluación relativa de riesgo, permite su jerarquización.

4.7.3.2. Metodología.

1. Realizar un análisis FMEA. Como fue descrito en el apartado 4.7.2.
2. Realizar el análisis de criticidad (CA).

Existen varias formas en las que se puede realizar el análisis de criticidad. Una manera común de hacerlo de forma cualitativa es mediante el cálculo del número de prioridad de riesgo RPN, por sus siglas en inglés (Risk Priority Number). El RPN es el producto de los valores asignados, en una escala del 1 al 10, a: la ocurrencia, severidad y detectabilidad del fallo.

$$RPN = Frecuencia \times Severidad \times Detectabilidad$$



El valor se asigna basado en una escala del 1 al 10, siendo 1 el valor asociado a: una muy baja frecuencia, una mínima severidad o una muy alta detectabilidad. Por otro lado, el 10 es el valor asociado a: una alta probabilidad de ocurrencia, a un efecto muy severo o a un fallo muy difícilmente detectable. Por lo anterior el valor máximo de RPN podrá ser 1000 y correspondería al riesgo con la mayor prioridad de acciones a tomar para su monitoreo y control (Lipol & Haq, 2011). A continuación se presenta en la Tabla 4-C un ejemplo en el cual la escala de clasificación de la frecuencia, severidad y detectabilidad se ha establecido acorde al ámbito farmacéutico. Por otra parte en la Tabla 4-D se ejemplifica un análisis FMECA en el que se calcula el RPN.

Tabla 4-C Escala cualitativa para la clasificación de riesgos (Florez, 2009).

Frecuencia		Severidad		Detectabilidad	
10	Muy frecuente. Puede ocurrir más de una vez al día.	10	Severo. El uso del producto ocasiona daño a la salud, presenta efectos secundarios y nocivos no deseables que ocurren a dosis normales, que provocan el ingreso hospitalario hasta la muerte del paciente.	10	Casi imposible. Ninguno de los controles disponibles detecta un error.
9	Frecuente. Puede ocurrir una vez al día.	9	Muy crítico. El uso o exposición al producto, pueden causar reacciones reversibles temporales a la salud, sin causar la muerte del paciente.	9	Muy alejado. Los controles actuales tiene una probabilidad muy alejada de detectar el error.
8	Muy alta. Puede ocurrir mas de una vez por semana.	8	Crítico. Implica quejas administrativas, con o sin impacto a leyes, normas sanitarias y de comercio vigente. Van desde entrega del producto con fecha de caducidad vencida hasta errores de facturación.	8	Alejado. Los controles actuales tienen una probabilidad alejada de detectar el error.
7	Muy probable o alta puede ocurrir 31-50 veces por año.	7	Muy alto. Puede causar una queja del cliente, involucrada con la farmacovigilancia.	7	Muy bajo. Los controles actuales tienen una probabilidad muy baja de detectar el error.
6	Probable o alta puede ocurrir 11-30 veces por año.	6	Alto. Puede causar insatisfacción al cliente.	6	Bajo. Los controles actuales tienen una probabilidad baja de detectar el error.
5	Ocasional o media puede ocurrir de 3-10 veces por año	5	Moderado. Rechazo interno del producto.	5	Moderado. Los controles actuales tienen una probabilidad moderada de detectar el error.
4	Remota o baja 2 veces por año.	4	Bajo. Aprobación con desviaciones.	4	Moderadamente alto. Los controles actuales tienen una probabilidad moderadamente alta de detectar el error.
3	Menor. Una vez al año.	3	Muy bajo. Rendimientos fuera de especificaciones.	3	Alto. Los controles actuales tienen una probabilidad alta de detectar el error.
2	Muy baja. Alguna vez cada tres años.	2	Marginal. Interrupción del proceso.	2	Muy alto. Los controles actuales tienen una probabilidad muy alta de detectar el error.
1	Improbable. Nunca ha pasado.	1	Documental. No afecta la calidad del producto.	1	Casi seguro. Los controles actuales detectan el error.

Tabla 4-D FMECA en el cual el análisis de criticidad fue hecho mediante el cálculo de PRN. (Florez, 2009)

Etapa	Modo de fallo	Efecto de fallo	Causa	F	S	D	NPR	Acciones correctivas	Responsabilidad
Adquisición de materias primas y material de envase y empaque	Proveedores no aprobados	Punto crítico para el proceso	No se cuenta con sistema de evaluación de proveedores.	2	6	5	60	Implementación del sistema de Calificación de proveedores.	Compras, Aseguramiento de calidad.
	Proveedor nuevo	Entrega de productos fuera de tiempo por parte del proveedor	Documentación incompleta, que indique la capacidad de producción y tiempo de respuesta ante un requerimiento	5	2	5	50	Establecer los documentos necesarios, para ingresar al proveedor en el sistema de evaluación de proveedores.	Aseguramiento de calidad
		Producto rechazado por presentar resultados fuera de especificación y bajos rendimientos.	Aprobación de proveedores de MP, sin llevar a cabo pruebas de producción y análisis de rendimientos.	3	6	3	54	Programar una serie de lotes y evaluar los rendimientos.	Desarrollo de medicamentos, producción
	Proveedor aceptado "condicionado"	Proveedor rechazado por incumplimiento al plan de acción establecido ante las no conformidades detectadas.	No se da seguimiento al proceso de calificación de proveedores.	2	6	3	36	Establecer un programa de visitas al proveedor, así como fechas compromiso de entrega de resultados.	Aseguramiento de calidad
Registros de desempeño de proveedores	No se puede establecer si hay equivalencia entre los resultados analíticos, del proveedor-laboratorio	Incumplimiento al proceso de calificación de proveedores.	3	8	3	72	Establecer estudios estadísticos para verificar la fiabilidad entre los resultados analíticos.	Control de calidad, Aseguramiento de calidad	
F: Frecuencia. S: Severidad. D: Detectabilidad. NPR: Número de prioridad de riesgo.									



Como se mencionó anteriormente el análisis de criticidad puede ser realizado de diversas formas tanto cualitativas como cuantitativas. Una manera de hacerlo cuantitativamente es calculando el número de criticidad modal C_m para cada modo de fallo de cada elemento (empleando datos confiables y verdaderos de la probabilidad de ocurrencia del fallo). Asimismo, se calcula el número de criticidad del elemento C_r que es el que permitirá la priorización. Cuanto mayor sea C_r , mayor prioridad tendrá el riesgo (Headquarters, department of the Army, 2006). Los números de criticidad se calculan de la siguiente manera:

$$C_m = \lambda_p \alpha \beta t$$

$$C_r = \sum_{n=1}^N (C_m)_n$$

Dónde:

- Tasa de fracaso básico λ_p
- Relación de modo de falla α
- Probabilidad condicionada β
- Duración de la fase Misión t

4.7.4. Análisis de Árbol de Fallos (FTA).

El Análisis de Árbol de Fallos (FTA por sus siglas en inglés) es una herramienta enfocada al fallo de la funcionalidad del producto o proceso. Esta herramienta evalúa las fallas en el sistema de una en una, pero puede combinar múltiples causas de la falla mediante la identificación de las cadenas causales. Los resultados se representan gráficamente en la forma de un árbol de modos de fallo. En cada nivel del árbol, las combinaciones de modos de fallo se describen con operadores lógicos (Y, O, etc.). FTA se basa en la comprensión del proceso por parte de los expertos para la identificación los factores causales.

4.7.4.1. Áreas potenciales de uso.

FTA se puede utilizar para establecer el camino a la causa raíz de la falla. Asimismo, puede aplicarse para investigar las quejas o las desviaciones con el fin de comprender plenamente su causa raíz y para garantizar que las mejoras previstas resuelven totalmente el problema, y no conducen a otros problemas. Además, el Análisis de Árbol de Fallos es una herramienta eficaz para evaluar cómo múltiples factores pueden influir en una determinada cuestión. Como resultado de un FTA se

obtiene una representación visual de los modos de fallo resultando útil tanto para la evaluación de riesgos como en el desarrollo de programas de monitoreo.

4.7.4.2. Metodología.

El Análisis de Árbol de Fallos consta de los pasos siguientes:

1. *Definir el evento superior.* Éste corresponderá al modo de falla que se va a estudiar o investigar. Para esto es importante identificar todos los eventos no deseados en la operación del sistema (modos de fallos) para poder estudiar el sistema completamente se deberá realizar un FTA por cada uno de ellos.

2. *Conocer el sistema.* Se debe estudiar toda la información disponible sobre el sistema y su ambiente con el fin de comprender lo más posible la forma en que opera, así como los factores y elementos relacionados. Esto se hace puesto que el equipo a pesar de ser de expertos, es multidisciplinario y es necesario el conocimiento a profundidad de todos los integrantes.

3. *Construcción del árbol de fallas.* Se representan, mediante una simbología reconocida, las combinaciones de las situaciones que dan origen al evento superior; esto se hace de manera sistemática y lógica, conformando niveles inferiores sucesivos de tal manera que cada suceso esté generado a partir de los sucesos que se colocan en un nivel inferior, ver Figura 1. Se desarrollan distintas ramas hasta alcanzar los "sucesos básicos", denominados así porque no necesitan de otros sucesos anteriores a ellos para ser explicados. Dichos sucesos básicos se caracterizan por ser independientes entre ellos y porque las probabilidades de que acontezcan pueden ser calculadas o estimadas.

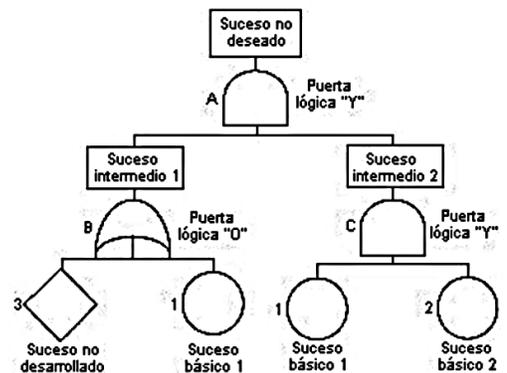


Figura 1. Representación gráfica del árbol de fallos. (Ardanuy & Lapeña, 1994)

La relación causal entre los eventos de niveles inferiores para generar el evento superior inmediato se representa por medio de puertas lógicas. Entre las cuales se encuentran:



- Puerta “O”: se emplea cuando hay dos o más causas identificadas para un evento y cada una de estas puede producir por sí sola la aparición del suceso superior. Esto quiere decir que con que se presente uno o el otro será suficiente para producir el evento.
- Puerta “Y”: se utiliza cuando son necesarias simultáneamente todas las causas inmediatas para que ocurra un suceso, es decir que si una de ellas no se presentara, el suceso no ocurriría.

Los símbolos para los eventos y las demás puertas lógicas se detallan en la Tabla 4-E.

Tabla 4-E Símbolos empleados para la construcción de árbol de fallos.

SÍMBOLOS	SIGNIFICADO DEL SÍMBOLO
	SUCESO BÁSICO. No requiere de posterior desarrollo al considerarse un suceso de fallo básico.
	SUCESO NO DESARROLLADO. No puede ser considerado como básico, pero sus causas no se desarrollan, sea por falta de información o por su poco interés.
	SUCESO INTERMEDIO. Resultante de la combinación de sucesos más elementales por medio de puertas lógicas. Asimismo se representa en un rectángulo el "suceso no deseado" del que parte todo el árbol.
	<p>PUERTA "Y"</p> <p>El suceso de salida (S) ocurrirá si, y sólo si ocurren todos los sucesos de entrada (E1 B1).</p>
	<p>PUERTA "O"</p> <p>El suceso de salida (S) ocurrirá si ocurren uno o más de los sucesos de entrada (E1 B1).</p>
	SÍMBOLO DE TRANSFERENCIA. Indica que el árbol sigue en otro lugar.
	PUERTA "Y" PRIORITARIA. El suceso de salida ocurrirá si, y sólo si todas las entradas ocurren en una secuencia determinada, que normalmente se especifica en una elipse dibujada a la derecha de la puerta.
	PUERTA "O" EXCLUSIVA. El suceso de salida ocurrirá si lo hace una de las entradas, pero no dos o más de ellas.
	PUERTA DE INHIBICIÓN. La salida ocurrirá si, y sólo si lo hace su entrada y además se satisface una condición dada (X).

4. *Validación del árbol:* consiste en la verificación por un experto de que el árbol esté completo y sea exacto.

5. *Analizar el árbol*: se analiza el árbol obtenido para detectar las áreas donde pueden hacerse mejoras o donde hay oportunidad de disminuir el peligro mediante acciones correctivas, preventivas o medidas alternativas.

En la Figura 2 se ejemplifica un análisis de modo de fallo del evento de choque en un cruce principal. En dicha figura se puede observar que la probabilidad de ocurrencia de un suceso cuyos sucesos causales se relacionan por una puerta lógica “o” resulta de la suma de las probabilidades de éstos; mientras que si la relación de los sucesos causales para dicho evento es “y”, la probabilidad del suceso superior resulta de la multiplicación de las probabilidades de éstas.

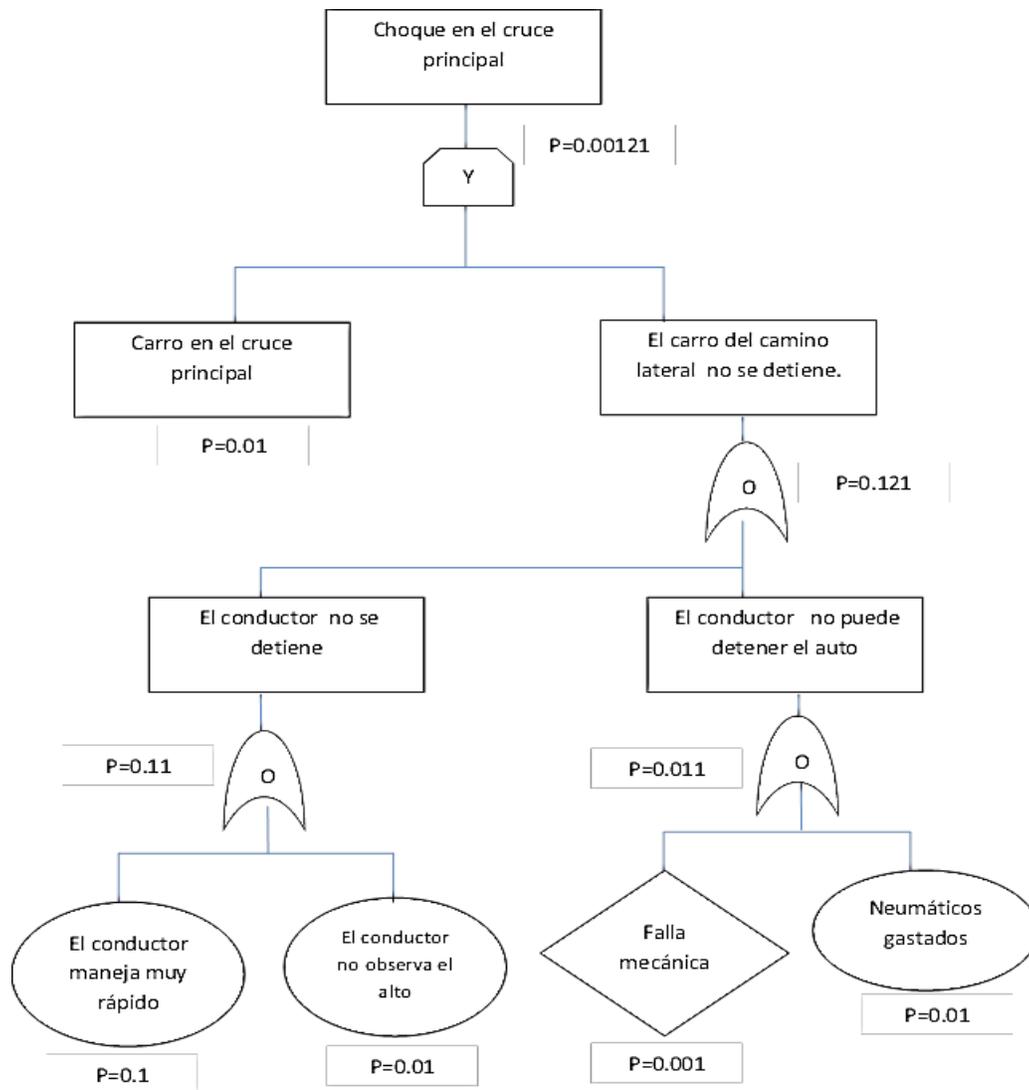


Figura 2. Análisis de árbol de fallos aplicado al evento de choque de autos en un cruce principal. (IET’s Health and Safety Policy Advisory Group., 2012)



4.7.5. Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP).

El Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP por sus siglas en inglés) es una herramienta sistemática, proactiva y preventiva para asegurar la calidad, la fiabilidad y la seguridad del producto, como es descrito en el Anexo 7 del Informe Técnico de la OMS Serie No.908, de 2003. Está enfocado en la aplicación de principios técnicos y científicos para analizar, evaluar, prevenir y controlar el riesgo o consecuencias adversas (s) de peligro (s) por el diseño, desarrollo, producción y uso de los productos.

HACCP consiste en los siguientes siete pasos:

1. Llevar a cabo un análisis de peligros e identificar las medidas preventivas para cada paso del proceso.
2. Determinar los puntos críticos de control PCC.
3. Establecer límites críticos.
4. Establecer un sistema para vigilar los puntos críticos de control.
5. Establecer las medidas correctivas a adoptar cuando los puntos críticos de control han salido del estado de control.
6. Establecer un sistema para verificar que el sistema de HACCP está funcionando eficazmente.
7. Establecer un sistema de mantenimiento de registros.

4.7.5.1. Áreas potenciales de uso.

HACCP podría ser utilizado para identificar y gestionar los riesgos asociados a los peligros físicos, químicos y biológicos (incluyendo la contaminación microbiológica). HACCP es más útil cuando se comprende y conoce el producto y el proceso lo suficientemente para apoyar la identificación de los puntos críticos de control. El resultado de un análisis HACCP es la información de gestión de riesgos que facilita el seguimiento de los puntos críticos, no sólo en el proceso de fabricación, sino también en otras fases del ciclo de vida del producto.

4.7.5.2. Metodología

La forma en que un análisis HACCP debe ser realizado queda definida en su totalidad por los 7 principios antes mencionados. A continuación se muestran las directrices para la aplicación de un sistema HACCP presentadas en la NOM-251-SSA1-2009, Prácticas de higiene para el proceso de alimentos, bebidas o suplementos alimenticios.

1. *Primeramente debe conformarse un **equipo de expertos**, que se responsabilizarán del plan HACCP. El equipo será capacitado, así como las funciones y responsabilidades de cada integrante quedarán establecidas y descritas. Dicho equipo puede estar organizado de la siguiente forma:*

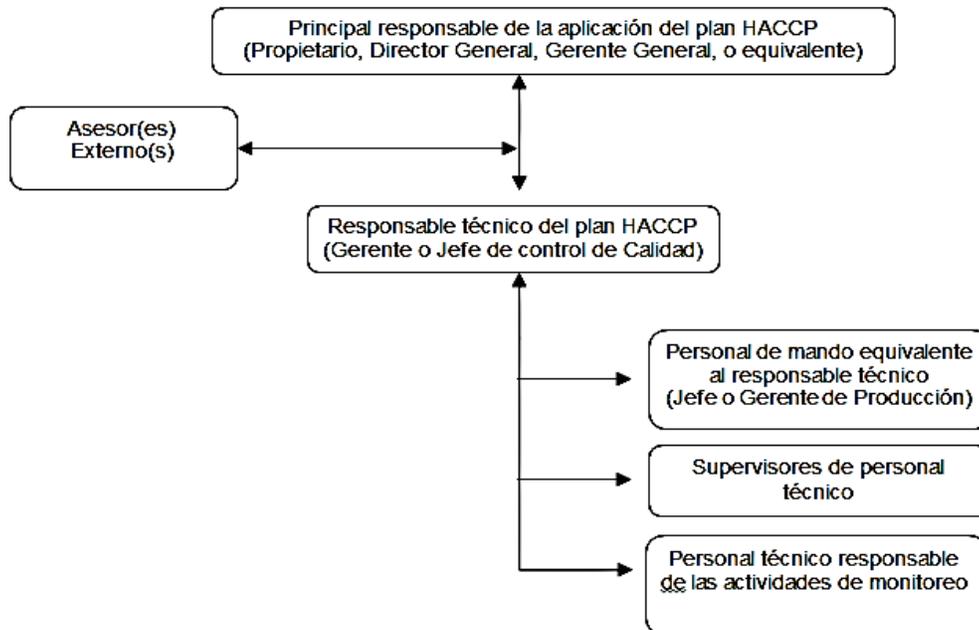


Figura 3. Organización del equipo de expertos indicado en la NOM-251-SSA1-2009 para la aplicación de HACCP.

2. Para poder identificar los peligros de un proceso y su probabilidad de ocurrir, es necesario que éste quede previamente descrito en su totalidad en un **diagrama de flujo del proceso**. A continuación, en la Figura 4, se presenta un ejemplo de diagrama de flujo de un proceso.

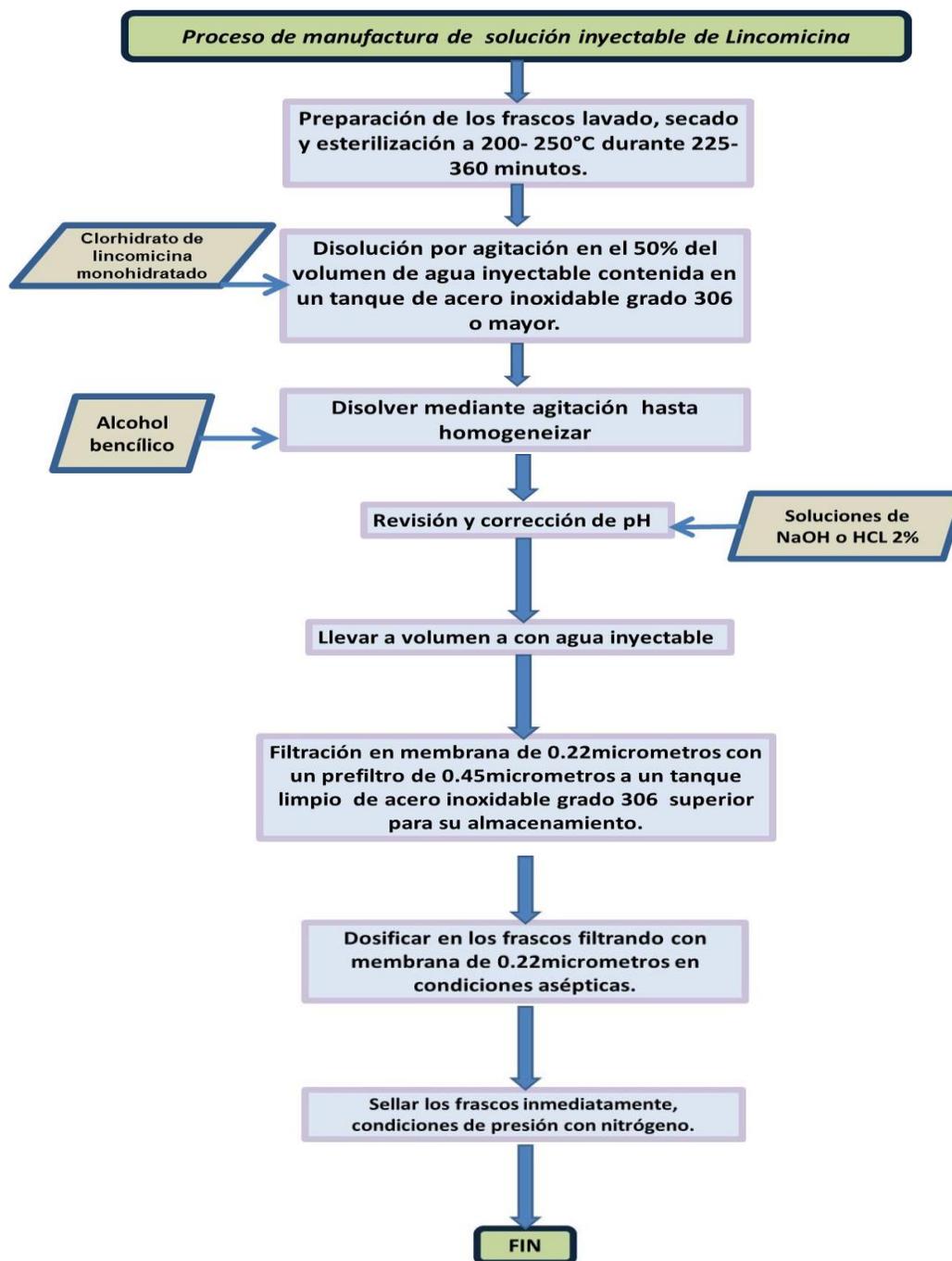


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de manufactura de una solución inyectable de Lincomicina. (Niazi, 2009).

3. Cuando todos los peligros posibles han sido identificados, los expertos pueden **proponer y evaluar** los posibles **puntos de control** a dichos peligros mediante el uso del árbol de decisión presentado en la Figura 5.

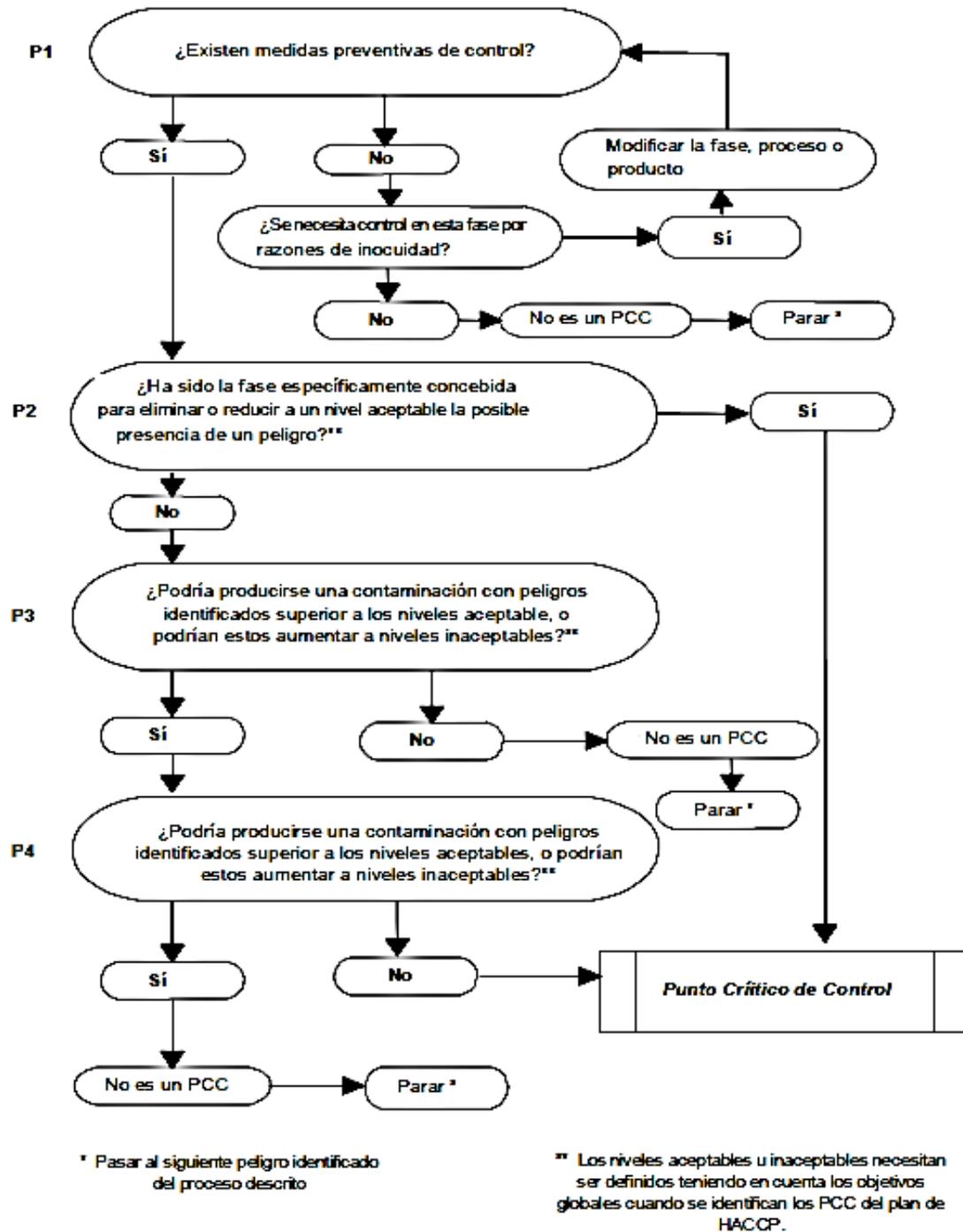


Figura 5. Ejemplo de una secuencia de decisiones para identificar los PCC indicada en la NOM -251-SSA1-2009.



4. Cuando sean Identificados los **PCC** será posible **proponer sistemas para su control** (métodos y límites) así como las acciones correctivas a tomar cuando el resultado quede fuera de los límites de control establecidos. Por otra parte debe definirse la forma en que éstos se documentarán.
5. El **resultado** de un análisis HACCP deberá ser **documentado**. La NOM-251-SSA1-2009 propone para dicha documentación la hoja de trabajo presentada en la Figura 6.

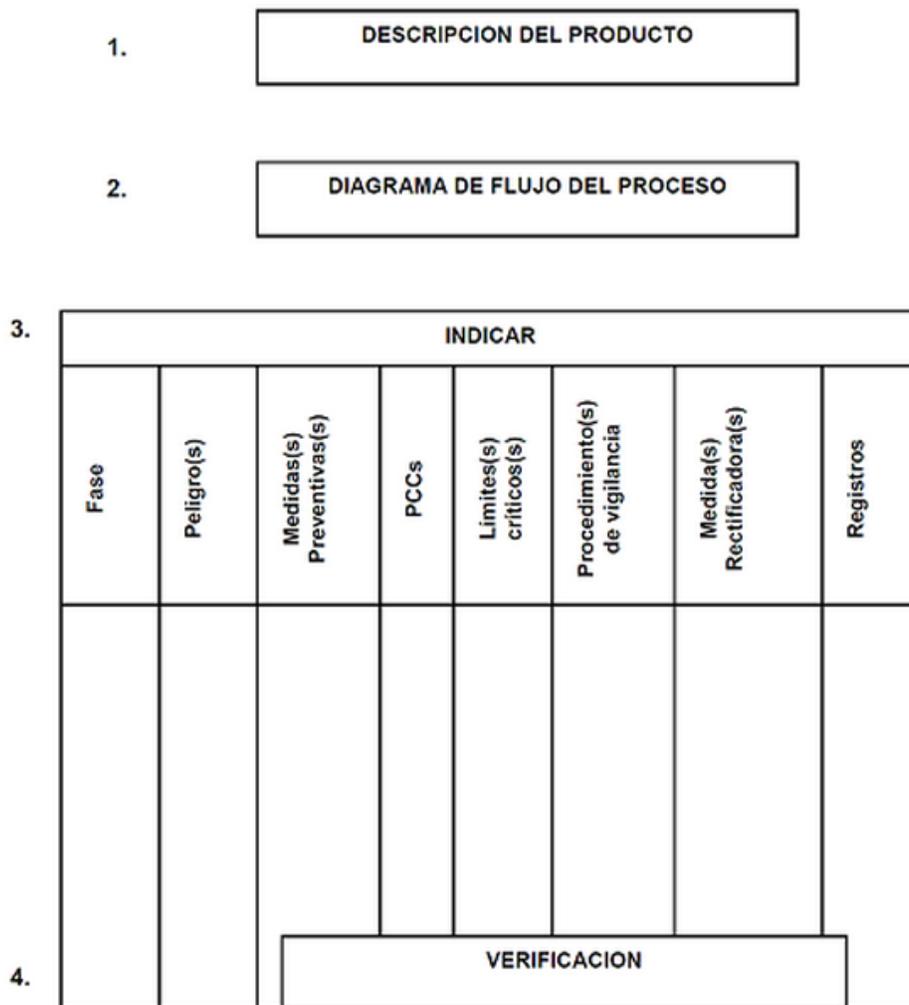


Figura 6. Hoja de trabajo para el sistema HACCP propuesta en la NOM - 251-SSA1-2009.

4.7.6. Análisis de Peligros y Operabilidad (HAZOP).

El Análisis de Peligros y Operabilidad (HAZOP por sus siglas en inglés) se basa en asumir que los eventos de riesgo son causados por desviaciones del diseño o del

proceso respecto a los parámetros normales de operación. Es una técnica sistemática de lluvia de ideas que permite identificar peligros utilizando “palabras guía” como son: no, más, excepto, parte de, etc. Dichas palabras se aplican a los parámetros relevantes (p.ej. la temperatura) con el fin de identificar posibles desviaciones del uso normal o intenciones del diseño. Para realizar dicha labor se necesita de un equipo de personas con experiencia sobre el diseño del proceso o producto y su aplicación.

4.7.6.1. Áreas potenciales de uso.

HAZOP se puede aplicar a los procesos de fabricación, incluyendo los procesos de maquiladores y la formulación, así como a los proveedores de materias primas, equipos e instalaciones. HAZOP ha sido previamente utilizado en la industria farmacéutica para la evaluación de los riesgos de seguridad de proceso. Como resultado de un análisis HAZOP se obtiene una lista de las operaciones críticas para la gestión de riesgo. Esto facilita el seguimiento periódico de los puntos críticos del proceso de fabricación.

4.7.6.2. Metodología.

Debido a la suposición de la que parte, un análisis HAZOP no puede realizarse hasta que el diseño del proceso está completo en sus partes esenciales. A partir de entonces se debe conformar equipo de trabajo con el conocimiento y experiencia necesarios para llevar acabo la planificación y desarrollo del programa:

1. Dividir el Sistema en partes (Subsistemas).
2. Seleccionar una parte (subsistema) y definir la intención de cada elemento (variable) de éste en el diseño.
3. Identificar las posibles desviaciones usando palabras guía en cada elemento. Las cuales se presentan en la Tabla 4-F.



Tabla 4-F Palabras guía utilizadas en el análisis HAZOP. (Belloví, 1989).

Palabras-Guía	SIGNIFICADO	ALGUNOS EJEMPLOS DE PROBLEMAS TÍPICOS
No	NEGACIÓN O AUSENCIA DE LAS ESPECIFICACIONES DE DISEÑO	NO FLUJO (fallo de bomba, válvula cerrada, fuga, conducto de aspiración en vacío, obstrucción por sedimentos o cuerpos extraños, etc)
Más	AUMENTO O DISMINUCIÓN CUANTITATIVA Se refiere a cantidades de medición: caudales, presión, temperatura, viscosidad, etc, o actividades: reaccionar, calentar, etc.	MAS FLUJO (aspiración presionada, válvula atascada abierta, lectura flujómetro incorrecta, etc.)
Menos		
Mayor que o así como	AUMENTO CUALITATIVO Junto a la función deseada se realiza una actividad adicional	MAS TEMPERATURA (suciedad en intercambiador de enfriamiento, fallos del regulador de temperatura, etc)
Parte de	DISMINUCIÓN CUALITATIVA Se realiza solamente una parte de la función deseada	PRESENCIA DE IMPUREZAS (entrada de contaminantes como el agua, aceites, productos de corrosión, fallos de aislamientos, etc)
Inverso	OPOSICIÓN A LA FUNCIÓN DESEADA Utilizable preferentemente a actividades tales como flujo de retroceso, inversión de racción química, etc)	FLUJO DE RETORNO (bomba invertida, comunicación con sobrepresión, tallo de bomba, fallo de válvula antiretroceso, etc)
De otra forma	SUSTITUCION COMPLETA DE LA FUNCION DESEADA Sucede algo totalmente diferente a las finalidades originales	OTRAS ACTIVIDADES DISTINTAS A LA OPERACIÓN NORMAL (arranques y paradas en la instalación, fallos de energía o servicios, emisiones, incompatibilidades, operaciones de limpieza y mantenimiento, tomas de muestras, etc)

Otras palabras guía utilizadas que están relacionadas con el tiempo son: “adelantado” (previo a ser requerido); “tarde” (vencido el tiempo); “antes” (secuencia); y “después” (secuencia). (British Standard Technical Comitee DS/1, 2001).

Para realizar un análisis exhaustivo, se deben plantear todas las combinaciones posibles entre cada una de las palabras guía y cada variable de proceso, descartándose durante la sesión las desviaciones que no tengan sentido.

4. Identificar las causas y consecuencias.
5. Identificar si existe un problema significativo que deba ser atendido.
6. Identificar los mecanismos de protección/ detección.
7. Identificar las posibles medidas correctivas / atenuantes (opcional).
8. Acordar acciones.
9. Repetir este procedimiento para cada elemento y luego cada parte del sistema.

En la Tabla 4-G se muestra un ejemplo de un análisis HAZOP resultante de llevar acabo los 9 pasos anteriormente mencionados.

Tabla 4-G. Análisis HAZOP de una línea comprendida entre un tanque intermedio y un depósito dosificador-regulador. (Belloví, 1989).

Palabras Guía	Perturbación	Causas posibles	Repercusiones	Medidas necesarias
NO	No flujo	1. Inexistencia de hidrocarburo en tanque intermedio.	Paralización del proceso de reacción esperado. Formación de polímero en el intercambiador de calor.	a) Asegurar buena comunicación con el operado del tanque intermedio. b) Instalar alarma de nivel mínimo LIC en depósito regulador.
		2. J1-Bomba falla (fallo de motor, circuito de maniobra, etc)	Como para 1.	Cubierto por b)
		3. Conducción bloqueada, válvula cerrada por error, o LCV falla cerrando paso fluido.	Como para 1. J1- Bomba sobrecargada.	Cubierto por b) c) Instalar sistema de desconexión automática para protección de bombas. d) Verificar el diseño de los filtros de las bombas J1.
		4. Rotura de conducción	Como para 1. Hidrocarburo descargado en área adyacente a vía pública.	Cubierto por b) e) Implantar inspección regular de la conducción mediante rondas periódicas.
MAS	Más flujo	5. LCV falla abierta o el by-pass de LCV se abre por error.	Incompleta separación de la fase acuosa en el depósito, generando problemas en la reacción posterior.	f) Instalar alarma de nivel máximo y verificar la sección del rebosadero controlado. g) Implantar sistema de enclavamiento-bloqueo en el by-pass (LCV) cuando no deba usarse. h) Ampliar la capacidad de aspiración de la Bomba J2 respecto a la Bomba J1
	Más presión	6. Válvula de aislamiento de conducción cerrada por error o LCV cierra estando la Bomba J1 en funcionamiento.	Conducción sometida a sobrepresión generando posibles fugas y roturas	j) Cubierta por c), excepto cuando la desconexión esté bloqueada o aislada. Verificar conducción, FQ y dimensiones bridas y reducir la velocidad de respuesta de LCV si es necesario. Instalar un indicador de presión en LCV y otro independiente en el depósito regulador.
	Más temperatura	7. Dilatación térmica en una conducción o válvula de aislamiento debida a fuego o fuerte radiación solar. 8. Elevada temperatura en tanque intermedio.	Rotura de conducción o fuga en brida Excesiva presión en línea de trasvase y depósito regulador.	K) Instalar sistema de alivio de dilataciones térmicas y sobrepresiones en tramos de la conducción (la descarga en proximidades a viales debe ser considerada tras su estudio). L) Verificar si hay adecuadas precauciones frente a elevadas temperaturas en el tanque intermedio. Si no, instaladas.



Continuación de la Tabla 4-G Análisis HAZOP de una línea comprendida entre un tanque intermedio y un depósito dosificador-regulador. (Belloví, 1989).

Menos	Menos flujo	9. Fuga en brida o válvula.	Pérdida de materias junto a vía pública.	Cubierto por e) y las comprobaciones j)
	Menos temperatura	10. Condiciones invernales.	Colector de agua y tubería de drenaje congelada.	m) Colector y válvula de drenaje calorifugada mediante vapor.
Mayor que	Presencia de ácidos orgánicos	11. Perturbaciones en las columnas de destilación interiores al tanque intermedio.	Incremento del grado de corrosión de la instalación	n) Necesario verificación de la idoneidad de materiales de construcción.
Parte de	Alta concentración de agua en el suministro	12. Nivel de agua alto en tanque intermedio.	Llenado del colector más rápidamente de lo previsto. Incremento de la posibilidad de paso de agua a la reacción posterior.	p) Adecuar sistema para eliminación de agua del tanque intermedio, antes de acceder al depósito regulador. Instalar alarma de nivel máximo en colector.
	Alta concentración de alkanos o alkenos volátiles no deseados en el suministro	13. Perturbaciones en las columnas de destilación anteriores al tanque intermedio.	Más elevadas presiones	q) Verificar que el diseño del depósito regulador y tuberías asociadas sea capaz de resistir y liberar sobrepresiones generadas por la presencia de hidrocarburos más volátiles.
Otro	Mantenimiento / intervenciones en operaciones de mantenimiento y limpieza	14. Presencia de atmósferas peligrosas por fallos en equipos, de organización o errores humanos.	Deflagraciones, explosiones al no ser la instalación completamente drenada o purgada.	r) Instalarlos suficientes puntos de drenaje y purga de N ₂ , considerando también las líneas de instrumentación, de regulación y control del proceso y el depósito regulador. Implantar sistema de autorizaciones de trabajo y verificar la idoneidad del mismo.

4.7.7. Análisis Preliminar de Riesgos (PHA).

El Análisis Preliminar de Riesgos (PHA por sus siglas en inglés) es una herramienta de análisis basada en la aplicación de la experiencia y conocimiento previos, con el fin de identificar: futuros peligros, situaciones peligrosas y/o eventos que puedan causar daño, así como para estimar su probabilidad de ocurrencia en una determinada actividad, instalación, producto o sistema. La herramienta consiste en:

1. La identificación de las posibilidades que ocurre el evento de riesgo.
2. La evaluación cualitativa de la medida de posibles lesiones o daños para la salud que podrían resultar.
3. La clasificación relativa del peligro usando una combinación de gravedad y probabilidad de ocurrencia.
4. La identificación de posibles medidas correctivas.

4.7.7.1. Áreas potenciales de uso.

PHA podría ser útil en el análisis de los sistemas existentes o para priorizar los riesgos cuando las circunstancias impiden utilizar una técnica más extensa. Puede ser utilizado para el diseño del producto, del proceso o las instalaciones; así como para evaluar los tipos de peligros para familias de productos, y, finalmente, el producto específico. PHA es comúnmente utilizado en etapas tempranas del desarrollo de un proyecto, cuando se cuenta con poca información sobre los detalles de diseño o los procedimientos operativos; por lo tanto, es a menudo un precursor de estudios más extensos. Por lo general, los riesgos identificados en el PHA se evalúan con mayor profundidad empleando otras herramientas de gestión de riesgos. En la Figura 7 se presenta el formato que puede ser utilizado para PHA.

Análisis Preliminar de Peligros: Nombre de la instalación

Organismo/Centro de trabajo/Planta o área de trabajo:							
Grupo de trabajo:				Número de diagrama de tubería - instrumentación:			
Fecha de la reunión de trabajo:				Número de revisión:			
Sistema:							
Condiciones de diseño:							
Peligro	Causa	Consecuencias mayores	F	C	AR	Recomendaciones/Acciones	Responsable

Página: ___ de ___

F = Frecuencia, C = Consecuencia, AR = Aceptación del riesgo (de acuerdo a la matriz de aceptación del riesgo (MAR))

Figura 7. Ejemplo de un formato para la realización de un análisis preliminar de peligros PHA.

4.7.8. Clasificación y filtrado de riesgos.

Cosiste en un grupo de herramientas utilizadas para comparar y clasificar los riesgos. Normalmente la clasificación de riesgo de sistemas complejos requiere la evaluación de múltiples y diversos factores cuantitativos y cualitativos para cada riesgo. La herramienta implica dividir una pregunta básica del riesgo en tantos componentes como sea necesario para capturar factores implicados en el riesgo. Estos factores se combinan en una única puntuación de riesgo relativo que luego pueden ser utilizadas para su clasificación. Se pueden utilizar "Filtros", a manera de factores de ponderación o puntos de corte para la escala de riesgos.

4.7.8.1. Áreas potenciales de uso.

Se puede utilizar para priorizar los sitios de fabricación a inspeccionar/auditar. Éste es particularmente útil cuando la cantidad de riesgos es grande y sus consecuencias



subyacentes diversas. Lo anterior hace que sean difíciles de comparar empleando una única herramienta. De igual forma, la clasificación de riesgos es útil cuando la administración tiene que valorar tanto los riesgos evaluados cuantitativamente, como los evaluados cualitativamente dentro del mismo marco organizativo.

4.7.8.2. Metodología

Existen varias formas de clasificar y filtrar riesgos. La metodología tiene variantes para cada herramienta del grupo. No obstante, todas coinciden en primeramente clasificar los riesgos dentro de escalas establecidas para posteriormente identificar los riesgos con mayor importancia para los que se deben tomar acciones (filtrado). Una de las herramientas más comunes para la clasificación y filtrado de riesgos es la **Matriz de Riesgos**, para la cual se debe:

1. Establecer escalas de ocurrencia y de severidad del peligro que tengan el mismo número de niveles, esto con el fin de evitar dar mayor o menor peso a una de ellas. Se muestra un ejemplo de escalas en la Tabla 4-H.

Tabla 4-H. Escalas de ocurrencia y de severidad de peligros para su clasificación cualitativa.

	Ocurrencia		Severidad
1	Muy poco probable (una vez cada 1000 años)	1	Despreciable
2	Muy rara vez (una vez cada 100 años)	2	Bajo impacto
3	Ocasional (Una vez por 10 años)	3	Impacto moderado
4	Probables (una vez al año)	4	Alto impacto
5	Frecuente (Una vez al mes o con mayor frecuencia)	5	Catastrófica

2. Se asigna un valor de ocurrencia y uno de severidad a cada peligro.
3. Se localiza cada peligro dentro de la matriz (ver Tabla 4-I) en el recuadro correspondiente a su nivel de ocurrencia y severidad, dando como resultado una clasificación de riesgo.

Tabla 4-I. Matriz de riesgo para escalas con 5 niveles de severidad y ocurrencia que permite la clasificación de los riesgos.

Severidad \ Ocurrencia	1	2	3	4	5
1	Bajo	Bajo	Bajo	Medio	Medio
2	Bajo	Bajo	Medio	Medio	Medio
3	Medio	Medio	Medio	Alto	Alto
4	Medio	Medio	Alto	Alto	Muy Alto
5	Medio	Alto	Alto	Muy Alto	Muy Alto

- Se identifican los riesgos de mayor importancia (recuadros rojos, naranjas) los cuales serán analizados prioritariamente por el grupo de expertos para el establecimiento de acciones correctivas y asignación de responsables.

4.7.9. Herramientas estadísticas de apoyo.

A continuación se presentan algunas de las herramientas estadísticas utilizadas comúnmente en la industria farmacéutica para evaluación de datos y la facilitación de la toma de decisiones:

- Gráficas de control.
- Cuadros de control de aceptación.
- Cuadros de control con el promedio aritmético y límites de advertencia.
- Cuadros de suma acumulativa.
- Cuadros de control de Shewhart.
- Media móvil ponderada.
- Diseño de Experimentos (DOE).
- Histogramas.
- Diagramas de Pareto.
- Análisis de la capacidad del proceso.



5. CAPÍTULO V ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.

Habiendo sido identificados los nuevos requerimientos en el sistema de gestión de calidad estipulados por la NOM-059-SSA1-2013, y expuestas las recomendaciones de la guías Q9 y Q10 de la ICH, resta únicamente presentar las directrices que resultan útiles para su cumplimiento. Éstas pueden ser agrupadas, para su análisis, en dos principales grupos: las relacionadas con la responsabilidad de la alta dirección y las relacionadas con la gestión de riesgos.

5.1. Responsabilidad de la alta dirección.

La norma indica en el numeral 6.1.1 que “Debe existir un sistema de gestión de calidad que establezca las políticas y objetivos de calidad, su cumplimiento es responsabilidad de la Alta Dirección y requiere la participación y compromiso de cada una de las personas que forman parte de la organización y a todos los niveles de la misma”.

Anteriormente sólo el Responsable sanitario era designado como responsable del cumplimiento del sistema de gestión de calidad, lo cual se veía reflejado en que en algunas ocasiones las decisiones y políticas de la empresa obstaculizaban la mejora del sistema, escatimando recursos al departamento de aseguramiento de la calidad.

La guía Q10 plantea una mayor participación y compromiso por parte de la alta dirección de la organización en el sistema de calidad, siendo ésta quien debería responsabilizarse, además de su cumplimiento, de establecer la política de calidad y de la revisión periódica de la idoneidad y efectividad del sistema de calidad.

Por otra parte, la nueva norma pide que las auditorías de auto inspección, anteriormente conocidas como internas, no sólo se limiten a evaluar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación establecidas por la norma, sino también a la evaluación del sistema de gestión de calidad (numeral 6.3.1). Por su parte la guía Q10 orienta sobre la forma en que podemos evaluar al sistema de gestión de calidad mediante:

1. La medición del cumplimiento de los objetivos del sistema de calidad.



2. Evaluación de indicadores empleados para el monitoreo de la efectividad los procesos dentro del sistema de calidad, como son:

- Quejas, desviaciones, CAPA, control de cambios.
- Retroalimentación de los maquiladores.
- Resultados de autoevaluaciones (auditorías, tendencias, análisis de riesgo).
- Resultados de auditorías de las autoridades regulatorias y de clientes.

La documentación de la comunicación de dichos resultados a la alta dirección, fungirá como evidencia de que la Alta dirección se está haciendo responsable del cumplimiento del sistema de gestión de calidad, lo cual es pedido en el numeral 6.1.1 anteriormente citado.

Es importante aclarar que la nueva norma permitirá que las quejas sean un mejor indicador del sistema de gestión de calidad, ya que a diferencia de la norma anterior que se limita a indicar atención y registro de todas las quejas, la nueva estipula que debe haber una revisión periódica de todas las quejas para identificar problemas específicos o recurrentes y tomar las medidas necesarias. Anteriormente la revisión de quejas era prácticamente anual al hacerse paralelo a la revisión anual del producto (RAP). Una forma de dar cumplimiento a lo anterior sería establecer un sistema de revisión de quejas mensual y analizar los datos con herramientas estadísticas como las sugeridas en la guía Q9.

El hecho de que el compromiso de la Alta dirección sea aún más allá del cumplimiento del sistema de gestión de calidad, permitirá también cumplir con el requerimiento del numeral 6.3.6, en el cual se menciona que “debe existir un programa de auditorías periódicas y que se debe documentar el cumplimiento de dicho programa”.

Si la alta dirección participa en la planificación de las auditorías de auto inspección, estas podrán ser programadas con mayor periodicidad debido a que la decisión de las fechas y frecuencia será ya tomada por conocedores de los demás eventos y actividades prioritarios de la organización, contrariamente a cuando es planificada únicamente por el personal de aseguramiento de la calidad, quien al plantear una fecha tentativa podría recibir una negativa por el traslape con otro evento de importancia.

Otra responsabilidad que la nueva norma asigna a la alta dirección, específicamente al “Mayor nivel jerárquico de la organización”, en conjunto con el responsable

sanitario, es la de la autorización del plan escrito para el desarrollo de las actividades de calificación y validación (PMV) en el que queda establecido: el alcance, las responsabilidades y las prioridades de calificación y validación. (Numeral 9.4.1). El PMV debe incluir un programa de actividades que deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.

Para dar cumplimiento a lo anterior de una forma óptima, puede tomarse la recomendación de la Guía Q10 de contar con un sistema de comunicación interno que permita el escalamiento efectivo de información a altos directivos y de éstos a los demás niveles de la organización. De acuerdo a la guía Q10 el sistema de gestión de calidad farmacéutico debe contar con dicho sistema de comunicación, cuyo establecimiento e implementación debe ser responsabilidad de la Alta Dirección.

Un sistema de comunicación efectivo podría, por ejemplo permitirle al “Mayor nivel jerárquico de la organización” autorizar el PMV haciendo uso de tecnologías de la información (TIC’s) y no necesariamente en juntas que demandan mayor tiempo y recursos.

5.2. Aplicación formal de la gestión de riesgos y su relación con: CAPA, control de cambios y transferencia de tecnología.

La NOM-059-SSA1-2013 pide la aplicación formal y sistemática de la gestión de riesgos con la finalidad de identificar, mitigar y controlar riesgos potenciales a la calidad, y apoyar a la organización en la toma de decisiones. Este requerimiento puede ser cumplido mediante la aplicación de las siguientes herramientas y técnicas reconocidas recomendadas por la guía Q9 de la ICH:

- Métodos para facilitar la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de verificación, etc.).
- Análisis de Modo de Fallos y Efectos (FEMEA).
- Análisis de Modo de Fallos, Efectos y Criticidad (FMECA).
- Análisis de Árbol de Fallos (FTA).
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP).
- Análisis de Peligros y de Operabilidad (HAZOP).
- Análisis Preliminar de Peligros (PHA).
- Clasificación y filtrado de riesgos.



- Herramientas estadísticas de apoyo.

5.2.1. CAPA.

A diferencia de la norma anterior, en la versión actual se pide que exista un sistema para la implementación de las CAPA resultantes de las no conformidades, quejas, devoluciones, fuera de especificaciones, auditorías, tendencias, y las que defina el propio sistema. Asimismo, debe ser establecida una metodología para la investigación de desviaciones o no conformidades que incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz, la definición de responsables y las fechas compromiso.

Aunque en la norma anterior si se establecía el seguimiento y documentación de acciones derivadas desviaciones y no conformidades, quejas devoluciones y auditorias, no especificaba la existencia de un sistema para la implementación de dichas medidas; incluso en lo referente a auditorias, sólo hacía mención al seguimiento y registro acciones correctivas, sin hacer alusión a las preventivas (numeral 16.2.4.).

En la guía Q10 se menciona el sistema CAPA como uno de los 4 elementos del sistema de calidad farmacéutico. El sistema debe estar enfocado a la investigación de la causa raíz, misma que deberá tener un grado de formalidad, esfuerzo y ser documentada de acuerdo al nivel de riesgo. El nivel de riesgo puede ser determinado aplicando las herramientas formales ya mencionadas. Asimismo el emplear el análisis de riesgo en la priorización de las acciones.

Contar con un sistema CAPA implementado en el cual se utilice el análisis de riesgo, facilitará el seguimiento y cierre de las acciones correctivas y preventivas, principalmente de estas últimas que son generalmente planeadas a mediano plazo, siendo más eficiente programarlas priorizándolas por el grado del riesgo que programándolas únicamente por su antigüedad. Para ello se puede aplicarse la clasificación y filtrado de los riesgos presentada en la guía Q9 (por ejemplo empleando una matriz de riesgo).

En lo que respecta al requerimiento de que “la metodología para la investigación de desviaciones o no conformidades incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz”, Para darle cumplimiento el grupo de representantes de las áreas involucradas podrían hacer uso de las herramientas estadísticas recomendadas por la guía Q9, las cuales son:

- Gráficas de control.
- Cuadros de control de aceptación.
- Cuadros de control con el promedio aritmético y límites de advertencia.
- Cuadros de suma acumulativa.
- Cuadros de control de Shewhart.
- Media móvil ponderada.
- Diseño de Experimentos (DOE).
- Histogramas.
- Diagramas de Pareto.
- Análisis de la capacidad del proceso.

Así como de los siguientes métodos, también recomendados por la guía: diagramas de flujo, mapeo de procesos, listas de verificación y diagramas de Ishikawa. El empleo de éstas, además de aportar mayor fundamento para la decisión y análisis, fungirá como soporte documental.

Cabe mencionar que la Guía Q10 recomienda un sistema CAPA aplicado formalmente ya durante la etapa de producción comercial, pero también sugiere que el sistema CAPA sea aplicado durante todo el ciclo de vida del producto. De ser llevado esto a cabo, se generaría conocimiento documentado que podría posteriormente ser aplicado en análisis de riesgo de futuros (en detección de peligros principalmente) para el desarrollo de productos y procesos.

5.2.2. Control de cambios.

La versión actual de la norma establece que “debe existir un sistema documentado de control de cambios que incluya la evaluación e impacto del cambio propuesto sobre: los procesos, proveedores, sistemas críticos, sistemas computacionales, áreas, servicios, equipos, métodos analíticos, especificaciones, documentación, disposiciones regulatorias y calidad del producto”.

Una manera en que el grupo de expertos puede evaluar el impacto del cambio propuesto es aplicando el análisis de riesgo, lo cual es recomendado en la guía Q10. Aunque la NOM-059-SSA1-2013 no indica directamente el uso del análisis de riesgo como requisito para el control de cambios, esto queda implícito en el objetivo dado



a la gestión de riesgo en el numeral 6.10.1, el cual es: “mitigar y controlar riesgos potenciales a la calidad, y apoyar a la organización en la toma de decisiones”.

5.2.3. Transferencia de tecnología.

La Transferencia de tecnología es definida por la Nueva norma como el proceso sistemático que es seguido para pasar el conocimiento y la experiencia adquirida durante el desarrollo y/o comercialización a otra unidad responsable y autorizada. Este proceso Incluye la transferencia de documentación y la capacidad demostrada de la unidad receptora del desempeño efectivo de los elementos críticos de la tecnología transferida hasta la satisfacción de todas las partes y cumplimiento de la normativa vigente.

De acuerdo a la nueva norma la transferencia de tecnología deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad.

Para una planificación adecuada de la transferencia de tecnología que considere lo antes mencionado e identifique los elementos críticos, sería utilidad:

- Realizar un análisis de riesgo para detectar los posibles eventos negativos y peligros potenciales.
- Aplicar CAPAS de manera formal, para disminuir o mitigar los riesgos, asimismo servirán como sustento documental de la planificación.
- Documentar y evaluar (mediante análisis de riesgo) los cambios y ajustes realizados.

Finalmente, es importante ser conscientes que algunos requerimientos nuevos del sistema de gestión de calidad requerirán para su cumplimiento de diversas actividades administrativas y/o que no son contenidas de las guías Q9 y Q10, por ejemplo: en la nueva norma se especifican requerimientos mínimos en el contenido del manual de calidad (numerales 6.2.1 a 6.2.5), cuando antes sólo se pedía al establecimiento contar con el documento (numeral 7.1.8.1). Con la finalidad de que el sistema de gestión de calidad implantado cumpla con la norma en su totalidad, sería de utilidad la consulta y aplicación de más guías en materia de calidad en la industria farmacéutica.



CONCLUSIONES

En el presente trabajo se expusieron las diferencias y nuevos requerimientos en el sistema de gestión de calidad establecidos por la NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, respecto a la versión anterior (del año 2006). Por otra parte se desarrollaron las recomendaciones de las guías Q9 y Q10 de la ICH, e identificaron las directrices de éstas aplicables para el cumplimiento de dichos requerimientos. Se observó que las recomendaciones aplicables tienen que ver principalmente con: una mayor responsabilidad por parte de la alta dirección de la empresa, y con la aplicación formal de la gestión de riesgos, teniendo ésta última una fuerte relación con CAPAS, control de cambios y transferencia de tecnología.



REFERENCIAS

1. Ardanuy, T. P., & Lapeña, A. C. (1994). NTP 333: Análisis probabilístico de riesgos: Metodología del Árbol de fallos y errores. Ministerio de trabajo y asuntos sociales, España: Instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo.
2. Belloví, M. B. (1989). *NTP 238: Los análisis de peligros y de operabilidad en instalaciones de proceso*. . España.: CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO. Ministerio de trabajo y asuntos sociales .
3. British Standard Technical Comitee DS/1. (2001). *Hazard and operability Studies (HAZOP studies) Application guide. BS IEC 61882:2001*.
4. COFEPRIS. *ATRIBUCIONES, FUNCIONES Y CARACTERÍSTICAS DE LA COFEPRIS*. Recuperado el 26 de Febrero de 2014, de <http://www.cofepris.gob.mx/cofepris/Paginas/AtribucionesFuncionesYCaracteristicas.aspx>
5. Florez, R. P. (2009). *Tesis QFB : Administración del riesgo, aplicación de un AMEF en un proceso farmacéutico*. México D.F.: Facultad de Química UNAM.
6. Food & Drug Administration. (Febrero de 2006). *FDA*. (T. C. Edition, Editor) Recuperado el 08 de Marzo de 2014, de <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/PromotingSafeandEffectiveDrugsfor100Years/>
7. Headquarters, department of the Army. (2006). *Technical Manual TM 5-698-4, Failure Modes, Effects and Criticality Analyses (FEMECA) for command, communications, computer. Intelligence. Surveillance, and Reconnaissance (C4ISR) Facilities*. Washington DC.
8. IET's Health and Safety Policy Advisory Group. (Agosto de 2012). Quantified Risk Assessment Techniques-Part 3 Fault Tree Analysis- FTA. *Health & Safety Briefing No.26C*. Stevenage: The Institution of Engineering and Technology. IET.
9. Immel, B. (2002). A Brief History of GMPs. *The BioPharm Guide* .



10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (2007). *ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical quality system Q10*. Ginebra: ICH.
11. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (2009). *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical development Q8 (R2)*. Ginebra: ICH.
12. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use,. (2005). *ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality risk management Q9* . Ginebra: ICH.
13. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use. (1999). *ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE ICH Q6A step 4 version Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and*. Ginebra: ICH.
14. International Organization for Standardization. Recuperado el 10 de marzo de 2014, de http://www.iso.org/iso/home/about/the_iso_story.htm#12
15. Lipol, L. S., & Haq, J. (Octubre de 2011). Risk analysis method: FMEA/FMECA in the organizations. *International Journal of Basic & Applied Sciences*, 11(05), 74-77.
16. Niazi, S. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations.Vol. 6 . Sterile product* . USA.: Informa Healthcare. .
17. *Norma Internacional ISO 9001:2008 Traducción Oficial*. (2008). Ginebra: ISO copyright office.
18. NORMA Oficial Mexicana NOM -251-SSA1-2009, Prácticas de higiene para el proceso de alimentos, bebidas o suplementos alimenticios.
19. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
20. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.



21. Organización Panamericana de la Salud.. Recuperado el 10 de Marzo de 2014, de http://www.paho.org/Hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2384:calidad-y-regulaciun&Itemid=1179&lang=fr
22. Organización Panamericana de la Salud. (2013). *Documento Técnico N° 10 Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas*. Washington DC: Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo en Registro de Medicamentos.
23. World Health Organization, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. (1992). *"WHO technical report series 823, Thirty Second report Ane 1*. Ginebra: WHO Press.