



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A :
JESSICA IVONNE MACÍAS LAM**



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

VOCAL: FRANCISCO GARCÍA OLIVARES

SECRETARIO: LILIANA AGUILAR CONTRERAS

1ER. SUPLENTE: RAÚL LUGO VILLEGAS

2° SUPLENTE: JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERÓN

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA. EDIFICIO A.

ASESOR DEL TEMA: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

SUSTENTANTE: JESSICA IVONNE MACÍAS LAM

Agradecimientos

Profesora Socorro Alpizar por su profesionalismo, excelente cátedra, y especialmente por velar en forma auténtica por los intereses de sus alumnos.

A los profesores Francisco García y Liliana Aguilar, por sus valiosas contribuciones a este trabajo.

A Socorro y Manuel, mis padres, por su amor infinito y apoyo incondicional en cada instante.

Mónica, Lizbeth y Luis. Fueron testigos de mis primeras reacciones químicas, preparados farmacéuticos de talco en base crema y algunos incidentes experimentales. Gracias por ayudarme a descubrir mi vocación y por dejarme aprender de cada uno de ustedes.

Tía Vicky, eres una de las grandes inspiraciones de mi vida. Hicimos este compromiso y aún en los momentos más difíciles estuviste ahí para motivarme. Lo logramos.

Eri, contigo trabaje en equipo para divertirnos y de paso estudiar, descubrí nuevas técnicas para la identificación de microorganismos, aprendí procesos avanzados de esterilización y me hice experta en disposición de residuos peligrosos mientras encontraba a una gran amiga.

Rafa, desde aquella experiencia de cátedra en donde terminamos bañados en mercurio y sin un solo voto para nuestro proyecto me hiciste ver que en ti encuentro siempre una sonrisa sincera, dos oídos dispuestos a escuchar y una palabra de aliento siempre oportuna.

Pili, aunque ya nos perdimos la pista, no podía dejar de agradecer tu infinita paciencia y sabiduría.

OBJETIVO	6
INTRODUCCIÓN	7
1. CAPÍTULO I. NORMATIVIDAD FARMACÉUTICA	11
1.1. Proceso de normalización mexicano.....	11
1.2. Norma mexicana para fabricación de medicamentos.....	12
1.3. Normas internacionales para la fabricación de medicamentos.....	13
1.3.1. Food and Drug Administration (FDA) – Administración de Alimentos y Medicamentos.....	14
1.3.2. European Medicines Agency (EMA) – Agencia Europea de Medicamentos.	16
1.3.3. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) - Ministerio de Salud, Asistencia Social, Trabajo y Bienestar.	17
2. CAPÍTULO II. SISTEMA DE CALIDAD ISO 9001:2008	19
2.1. International Organization for Standardization (ISO).....	19
2.2. Importancia de los estándares desarrollados por la ISO.	19
2.2.1. Estándares ISO en los países en vías de desarrollo.	22
2.3. Estándares ISO 9000 para la administración de la calidad.	23
2.3.1. Principios básicos.	25
2.4. ISO 9001:2008. Sistemas de administración de la calidad – Requerimientos.	30
2.4.1. Requerimientos generales.	34
2.4.2. Requerimientos de documentación.	35
2.4.3. Responsabilidad de la Gerencia.	39
2.4.4. Administración de recursos.....	41
2.4.5. Realización del producto.	42
2.4.6. Medición, análisis y mejora.	47
2.5. Aplicación de la ISO 9001: 2008 en la Industria Farmacéutica.....	50
3. CAPÍTULO III. INDUSTRIA FARMACÉUTICA	54
3.1. Industria Farmacéutica mundial.	55
3.2. Industria Farmacéutica en México.....	57
3.2.1. Historia.	57
3.2.2. Datos económicos.....	58
3.3. NOM-059-SSA1-2006 <i>Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de Medicamentos</i>	60
3.3.1. Objetivo y campo de aplicación.....	60
3.3.2. Referencias.	60
3.3.3. Definiciones.....	61
3.3.4. Símbolos y abreviaturas.	62
3.3.5. Organización.	62
3.3.6. Personal.....	63
3.3.7. Documentación.....	63
3.3.8. Diseño y construcción.....	65
3.3.9. Control de la fabricación.....	65
3.3.10. Equipo de fabricación.	69
3.3.11. Desviaciones o no conformidades.	69
3.3.12. Devoluciones y quejas.....	70
3.3.13. Retiro de producto del mercado.	70
3.3.14. Validación.	71
3.3.15. Control de cambios.	75
3.3.16. Auditorías técnicas.	75
3.3.17. Destrucción y destino final de residuos.....	75
3.3.18. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.	75
4. CAPÍTULO IV. INTERNATIONAL COMMITTEE OF HARMONIZATION – ICH (COMITÉ INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN).....	77
4.1. Creación de la ICH.....	77
4.1.1. Estructura del ICH.	78
4.2. Ventajas de la armonización.	79
4.3. Actividades del ICH en el proceso de armonización.....	80

4.3.1.	ICH Q8 Pharmaceutical Development (Desarrollo Farmacéutico).	82
4.3.2.	ICH Q9 Quality Risk Management (Administración del Riesgo Farmacéutico).	85
5.	CAPÍTULO V. SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA	94
5.1.	Antecedentes.	94
5.1.1.	Propuesta de la EMA.	95
5.1.2.	Guía para la Industria FDA. Q10 Sistema de Calidad Farmacéutica.	97
5.1.3.	Implementación de la ICH Q10 en Japón.	97
5.2.	ICH Q10 Sistema de Calidad Farmacéutica (SCF).	98
5.2.1.	Sistema de Administración de la Calidad Farmacéutica.	98
5.2.2.	Responsabilidades de la gerencia.	107
5.2.3.	Mejora continua del desempeño del proceso y calidad del producto.	112
5.2.4.	Mejora del Sistema de Calidad Farmacéutica.	121
5.3.	Implementación del Sistema de Calidad Farmacéutica.	123
5.3.1.	Retos y oportunidades.	123
5.3.2.	Factibilidad de implementación del modelo en la Industria Farmacéutica mexicana.	125
6.	CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	131
7.	CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA	133

OBJETIVO

Dar a conocer el modelo de Sistema de Calidad Farmacéutica propuesto por el ICH (International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) a fin de proporcionar a las compañías farmacéuticas mexicanas interesadas en la implementación o actualización del Sistema de Administración de la Calidad una opción adicional que integra los beneficios de la armonización internacional.

INTRODUCCIÓN

Un Sistema de Administración de la Calidad (SAC) se define como el conjunto de políticas, procesos y procedimientos requeridos para la planeación y ejecución (de la producción, desarrollo o servicio) en el área clave de negocio de una organización,¹ se encuentra orientado a la implementación y cumplimiento de la política y objetivos de calidad e incluye la estructura y responsabilidades del personal, los procedimientos, sistemas, procesos y recursos. Generalmente estos elementos se encuentran descritos en diferentes documentos como por ejemplo, el manual de calidad y procedimientos de operación.²

El beneficio principal de establecer y mantener un Sistema de Administración de la Calidad integral es que se asegura el cumplimiento de dos requisitos importantes:

- Requerimientos del Cliente - Los clientes requieren productos con características que satisfacen sus necesidades y expectativas; mismas que son expresadas dentro de las organizaciones en forma de especificaciones. El Sistema de Administración de la Calidad proporciona la certeza de que la organización cuenta con la habilidad de entregar el producto o servicio deseado en forma consistente cumpliendo con sus especificaciones, es decir los requerimientos del cliente.
- Requerimientos de la Organización – Además de los requerimientos del cliente, las organizaciones tienen otros internos y externos que deben cumplir a un costo óptimo y con el uso eficiente de los recursos disponibles, ya sean recursos materiales, humanos, tecnológicos o de información.

¹ LUNGELWA, V. (Noviembre de 2009). *The impact of culture on the successful implementation of quality management systems*. Recuperado el 29 de Agosto de 2010, del sitio web de Cape Peninsula University of Technology: http://www.dk.cput.ac.za/cgi/viewcontent.cgi?article=1094&context=td_cput

² PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. (25 de Septiembre de 2007). *PI 002-3 Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates*. Recuperado el 2010 de Agosto de 28, del sitio web de PIC/S: <http://www.picscheme.org/publication.php?id=17>

Los sistemas de administración de la calidad permiten a las organizaciones alcanzar las metas y objetivos establecidos en sus políticas y estrategias, las motivan a analizar los requerimientos de los clientes y a que los procesos que contribuyen a alcanzar un producto que sean aceptables y mantenidos dentro de un estado de control. El Sistema de Administración de la Calidad proporciona el marco de referencia de la mejora continua para incrementar la probabilidad de satisfacer las necesidades internas y externas y proporciona seguridad a los clientes de que la organización es capaz de fabricar productos que cumplen en forma consistente con sus requerimientos.

Un buen Sistema de Administración de la Calidad debe: ³

- Establecer la dirección de la organización respecto a la calidad y cumplir con las expectativas del cliente.
- Mejorar el control en proceso.
- Reducir el desperdicio.
- Disminuir los costos.
- Incrementar la participación en el mercado.
- Facilitar la capacitación.
- Involucrar al personal.
- Elevar la moral.

La adopción de un Sistema de Administración de la Calidad debe ser una decisión estratégica de la organización que es influenciada por las necesidades, objetivos, productos o servicios proporcionados, procesos empleados y el tamaño y estructura de la organización.

Actualmente existen modelos de Administración de la Calidad aplicables a cualquier tipo de organización, entre los más empleados a nivel internacional se

³ DEPARTMENT OF TRADE AND INDUSTRY. (04 de Diciembre de 2000). *Quality Management Systems*. Recuperado el 19 de Junio de 2010, del sitio web de Businessballs.com: http://www.businessballs.com/dtiresources/quality_management_systems_QMS.pdf

encuentra la serie de estándares ISO 9000, que han estado disponibles desde 1980.

En Julio de 2003, durante una reunión de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) en Bruselas fue visualizada la necesidad de desarrollar una guía para establecer un Sistema de Calidad Farmacéutica. Esta guía se conoce con el nombre de Q10 Sistemas de Calidad Farmacéutica, y tiene la característica particular de proponer un modelo de administración de la calidad aplicable al Ciclo de Vida del Producto que considera la aplicación de administración de riesgos de calidad, fundamentado tanto en documentos precedentes de carácter regulatorio emitidos por las agencias regulatorias de Europa, Japón y Estados Unidos e incorporando algunos conceptos de las series ISO 9000; es decir:⁴

- ISO 9000 “Sistemas de Administración de la Calidad” – fundamentos y vocabulario.
- ISO 9001:2000 “Sistemas de Administración de la Calidad” – requisitos.
- ISO 9004: “Sistemas de Administración de la Calidad” – guías para realizar mejoras.
- Eudralex Volumen 4: “Productos Medicinales para uso humano y veterinario: Buenas Prácticas de Fabricación”
- ICH Q7A: “Buenas Prácticas de Fabricación para Principios Activos”
- US FDA: “Guía para la Industria relacionada con el acercamiento de los Sistemas de Calidad a las Regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación Farmacéuticas”.
- ISO 13485: 2003 Dispositivos Médicos – Sistemas de Administración de la Calidad; requerimientos para propósitos regulatorios.

⁴ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (10 de Noviembre de 2005). *ICH - Final Concept Paper Q10: Pharmaceutical Quality Systems*. Recuperado el 3 de Mayo de 2010, del sitio web de ICH: <http://www.ichorg/LOB/media/MEDIA3097.pdf>

Es importante mencionar que desde junio de 2008, la guía Q10 Sistemas de Calidad se encuentra en la etapa 5 del proceso de implementación establecido por la ICH,⁵ que corresponde al establecimiento regional del documento bajo los requerimientos de cada país⁶ motivo por el cual ya fue publicada oficialmente por las agencias regulatorias de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos.

⁵ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (13 de Agosto de 2010). *Quality Guidelines*. Recuperado el 28 de Agosto de 2010, del sitio web de ICH en el menú Guidelines: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

⁶ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (s.f.). *Formal ICH Procedure (Category 1)*. Recuperado el 16 de Mayo de 2010, del sitio web de ICH en el menú Process Harmonisation: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

1. CAPÍTULO I. NORMATIVIDAD FARMACÉUTICA

1.1. Proceso de normalización mexicano.

La Normalización es el proceso mediante el cual los gobiernos de los países regulan las actividades desempeñadas por los sectores tanto privado como público en materia de salud, medio ambiente, seguridad, información comercial, prácticas de comercio, industrial y laboral a través del cual se establecen la terminología, la clasificación, las directrices, las especificaciones, los atributos, las características, los métodos de prueba o las prescripciones aplicables a un producto, proceso o servicio.

En México, el organismo responsable del proceso de normalización es la dirección General de Metrología y Normalización, quien elabora, expide y difunde a nivel nacional dos tipos de normas para cumplir este propósito: normas oficiales mexicanas y normas mexicanas.⁷

De acuerdo a la Ley Federal Sobre Metrología y Normalización,⁸ las normas oficiales mexicanas (NOM) y normas mexicanas (NMX) se definen de la siguiente manera:

- a. Norma oficial mexicana - es la regulación técnica de observancia obligatoria expedida por las dependencias normalizadoras competentes, conforme a las finalidades establecidas en el artículo 40, que establece reglas, especificaciones, atributos, directrices, características o prescripciones aplicables a un producto, proceso, instalación, sistema,

⁷ FRANCO, S. (20 de Noviembre de 2009). *Normalización*. Recuperado el 22 de Abril de 2010, del sitio web de Secretaría de Economía: http://www.economia.gob.mx/swb/es/economia/p_normalizacion

⁸ SECRETARÍA DE ECONOMÍA. (30 de Abril de 2009). *LFMN y su Reglamento*. Recuperado el 15 de Abril de 2010, del sitio web de Secretaría de Economía: http://www.economia.gob.mx/swb/es/economia/p_ley_metrologia_normal?P=994

actividad, servicio o método de producción u operación, así como aquellas relativas a terminología, simbología, embalaje, marcado o etiquetado y las que se refieran a su cumplimiento o aplicación.

b. Norma mexicana – es aquella norma que elabora un organismo nacional de normalización o la Secretaría de Economía, en los términos de esta Ley, que prevé para uso común y repetido de reglas, especificaciones, atributos, métodos de prueba, directrices, características o prescripciones aplicables a un producto, proceso, instalación, sistema, actividad, servicio o método de producción u operación, así como aquellas relativas a terminología, simbología, embalaje, marcado o etiquetado.

1.2. Norma mexicana para fabricación de medicamentos.

La normatividad mexicana considera dentro de la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud, el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios algunos de los requisitos relacionados con la fabricación de medicamentos; sin embargo, es en la norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006 *Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*; la cual es de carácter obligatorio para cualquier organización que fabrique medicamentos y los comercialice en la República Mexicana y es en donde se describen en forma detallada los requisitos para el proceso de fabricación medicamentos de calidad.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), a través de la verificación del cumplimiento de los requerimientos descritos en la NOM-059-SSA1-2006 *Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*, cumple con sus funciones asignadas, entre las cuales se encuentran el control y

vigilancia de los establecimientos de salud, incluyendo los establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos.⁹

Aunque en México, el estándar ISO 9001:2008 Quality Management Systems – Requirements fue adoptado como la norma mexicana NMX-CC-9001-IMNC-2008 *Sistemas de gestión de la calidad – Requisitos*, la nueva versión de la NOM-059-SSA1-2006 publicada en el Diario Oficial de la Federación el 22 de diciembre de 2008, integra los requisitos para el cumplimiento de los atributos de calidad de los medicamentos, algunos de los elementos que se encuentran definidos como requisitos para la implementación de un Sistema de Administración de la Calidad bajo la serie ISO 9000. Algunos ejemplos de los elementos integrados son el manual de calidad, el manejo de no conformidades en donde se observan también los conceptos de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA), y las auditorías técnicas para verificación interna del cumplimiento de la norma.¹⁰

1.3. Normas internacionales para la fabricación de medicamentos.

Las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos existen como normas en la mayoría de los países del mundo; no obstante, aunque persiguen un objetivo común y de hecho son muy parecidas entre sí, pueden existir algunas variaciones entre ellas dependiendo de diversos factores incluyendo la economía y la detección por parte de las agencias regulatorias de riesgos a la salud provocados por deficiencias en el cumplimiento o falta de claridad en las Buenas Prácticas de Fabricación.

Para que una empresa farmacéutica mexicana pueda exportar sus productos a otros países es necesario cubrir una serie de requisitos, incluyendo el

⁹ COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS. (16 de Junio de 2009). *Atribuciones, funciones y características de la COFEPRIS*. Recuperado el 27 de Abril de 2010, del sitio web de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios: <http://cofepris.gob.mx/wb/cfp/atribuciones>

¹⁰ SECRETARÍA DE SALUD. (22 de Diciembre de 2008). Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006. *Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*. México: Diario Oficial de la Federación.

cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación del país al cual exportará sus productos.

Actualmente, las agencias regulatorias de medicamentos con mayor influencia a nivel internacional respecto a las nuevas tendencias en Buenas Prácticas de Fabricación son la Food and Drug Administration (FDA), agencia regulatoria de Estados Unidos; la European Medicines Agency (EMA), agencia regulatoria de la Unión Europea; y el Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), agencia regulatoria de Japón. A continuación se describe en forma general la estructura normativa relacionada con la fabricación de medicamentos en estos países y cómo se relaciona con la guía ICH Q10 *Sistema de Calidad Farmacéutica*.

1.3.1. Food and Drug Administration (FDA) – Administración de Alimentos y Medicamentos.

La FDA es una agencia que forma parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos. La FDA es responsable de proteger la salud pública al asegurar la seguridad de medicamentos para uso humano y veterinario, productos biológicos, dispositivos médicos, etc.¹¹

La FDA desarrolla las regulaciones con base a las leyes establecidas en el Acta de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C Act). Las regulaciones desarrolladas por la FDA son también leyes federales y por lo tanto de carácter obligatorio, sin embargo, éstas no se encuentran contenidas en la FD&C Act; las regulaciones desarrolladas por la FDA pueden encontrarse en el Título 21 del Código de Regulaciones Federales (CFR). En forma adicional, la FDA emite guías para la industria, las cuales describen el pensamiento actual de la FDA respecto a un tema en particular, pero es importante mencionar que estas guías no

¹¹ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (02 de Febrero de 2010). *Centers & Offices*. Recuperado el 29 de Abril de 2010, del sitio web de FDA U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>

representan un vínculo legal entre el público y la FDA y son por lo tanto de carácter voluntario.¹²

Las regulaciones relacionadas con la fabricación de medicamentos se encuentran descritas en la Parte 210 Good Manufacturing Practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs, general (Buenas Prácticas de Fabricación, proceso, acondicionamiento o contención de medicamentos)¹³ y Parte 211 Good Manufacturing Practice for finished pharmaceuticals (Buenas Prácticas de Fabricación para productos farmacéuticos terminados)¹⁴ del Título 21 del Código de Regulaciones Federales (CFR). En la primera se encuentran los términos y definiciones empleados en la regulación así como su alcance, mientras que en la segunda se describen los lineamientos generales para la fabricación de medicamentos.

Existen varias guías para la industria en donde la FDA describe sus expectativas respecto al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. En el 2006, se emitió el documento *Quality Systems approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations* en donde la FDA describe su propuesta de modelo de calidad compuesto por los elementos: responsabilidades de la gerencia, recursos, fabricación y evaluación de actividades y los conceptos de los sistemas de calidad modernos.¹⁵ Dentro de estos conceptos se empiezan a

¹² FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (06 de Agosto de 2010). *Guidances (Drugs)*. Recuperado el 24 de Agosto de 2010, del sitio web de FDA U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

¹³ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (01 de Abril de 2009). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Part 210 Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs, General*. Recuperado el 27 de Junio de 2010, del sitio web de FDA U.S. Food and Drug Administration: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cdrh/cfdocs/CFRSearch.cfm>

¹⁴ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (09 de Abril de 2009). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21 Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*. Recuperado el 2010 de Junio de 27, del sitio web de FDA U.S. Food and Drug Administration: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>

¹⁵ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (Septiembre de 2006). *Guidance for Industry. Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations*. Recuperado el 28 de Junio de 2010, del sitio web de FDA U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070337.pdf>

mencionar en forma muy general el desarrollo del producto, administración de riesgos de calidad, CAPA y control de cambios, a diferencia de la ICH Q10 en donde se describen con mayor detalle los conceptos.

1.3.2. European Medicines Agency (EMA) – Agencia Europea de Medicamentos.

La EMA fue establecida en 1994 con la misión de coordinar la evaluación científica de calidad, seguridad y efectividad de los medicamentos. La manufactura o importación de medicamentos están sujetas a una autorización de manufactura o importación. El dueño de esta autorización está obligado a cumplir con los principios y guías de las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos que se encuentran contenidos en la Directriz 2003/94/EC con respecto a medicamentos para uso humano y medicamentos para investigación, y la Directriz 91/412/EEC para medicamentos de uso veterinario. En forma adicional, la Comisión Europea ha publicado guías detalladas en Buenas Prácticas de Fabricación que están alineados a las Directrices anteriores y que se encuentran contenidas en el Eudralex Volumen 4 EC *Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Guías para las Buenas Prácticas de Fabricación para medicamentos de uso humano y veterinario)*.¹⁶

En el capítulo 1 Quality Management (Administración de la Calidad) del Eudralex Volumen 4 Parte I, se menciona que las organizaciones autorizadas para fabricar medicamentos deben asegurar que éstos son adecuados para su uso, que cumplen con los requerimientos de la Autorización para Comercialización y que no representan riesgos para los pacientes debido a seguridad, calidad o efectividad inadecuadas. El cumplimiento de lo anterior, que queda definido en éste documento como un objetivo de calidad, es responsabilidad de la alta gerencia y requiere de la participación y compromiso del personal en todos los niveles y departamentos, de los proveedores de la compañía y de los distribuidores.

¹⁶ EUROPEAN COMMISSION. (15 de Junio de 2010). *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP Guidelines)*. Recuperado el 28 de Junio de 2010, del sitio web de European Commission, Public Health: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

También se menciona que para cumplir con este objetivo de calidad es necesario contar con un Sistema de Aseguramiento de la Calidad diseñado en forma integral y correctamente implementado, mismo que debe incorporar las Buenas Prácticas de Fabricación, Control de Calidad y Administración de los riesgos de calidad.

1.3.3. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) - Ministerio de Salud, Asistencia Social, Trabajo y Bienestar.

El MHLW fue establecido como resultado de la fusión del Ministerio de Salud y Asistencia Social (MHL) con el Ministerio de Trabajo (ML) el 6 de enero del 2010. El MHLW mantiene actualmente las mismas actividades que tenía cuando fue establecido en 1938 como el MHL y que incluyen la responsabilidad de la mejora y promoción del bienestar social, seguridad social y salud pública.

La administración farmacéutica en Japón está basada en diferentes leyes y regulación. Una de las leyes más importantes respecto al manejo de productos farmacéuticos es la Pharmaceutical Affairs Law (PAL) - Ley de Asuntos Farmacéuticos o PAL cuyo objetivo es mejorar la salud pública a través de regulaciones obligatorias que aseguren la calidad, eficacia y seguridad de medicamentos, cosméticos y dispositivos médicos. En el 2005 la PAL fue revisada y modificada para incluir aspectos relacionados con la biotecnología y genómica, políticas de vigilancia post-mercadeo, revisión al sistema de aprobación y otorgamiento de licencias y una revisión radical de las políticas de seguridad de dispositivos médicos.¹⁷

Para reforzar y administrar las leyes, el gobierno japonés prepara regulaciones detalladas que se conocen como ordenanzas ministeriales y notificaciones, en el caso de la PAL, las ordenanzas ministeriales relacionadas y en donde se encuentran descritas las Buenas Prácticas de Fabricación japonesas son:

¹⁷ JAPAN PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION. (Marzo de 2010). *Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan*. Recuperado el 28 de Junio de 2010, del sitio web de JPMA: <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2010.pdf>

- Ministerial Ordinance No. 179 Regulations for Manufacturing Control and Quality Control of Drug and Quasi-drugs publicada (Ordenanza Ministerial No 179 para el control de la fabricación y control de calidad de medicamentos y quasi-medicamentos) en el 2004.
- Ministerial Ordinance No. 73 Regulations for Buildings and Facilities of Pharmacies (Ordenanza Ministerial No. 73 Regulaciones para edificios e instalaciones de farmacias) publicada en el 2005.
- Ministerial Ordinance No. 136 Estándares for Quality Assurance for Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics, and Medical Devices (Estándares para el aseguramiento de la calidad de medicamentos y quasi-medicamentos, cosméticos y dispositivos médicos) publicada en el 2004.

Si bien en forma general las Buenas Prácticas de Fabricación se inclinan cada vez más hacia la armonización, en el caso de Japón es aún más evidente, ya que ha demostrado gran interés en las iniciativas de la ICH, las cuales han sido adoptadas por el MLHW como notificaciones con el propósito de aprovechar las inspecciones realizadas por otras agencias regulatorias de las compañías que desean exportar sus productos a dicho país.¹⁸

¹⁸ MONTALVO, M. (02 de Febrero de 2007). *Future trends of GMP's in Japan - based on ICH guidelines related activities*. Recuperado el 29 de Junio de 2010, del sitio web de Expert Validation Consulting, inc: http://www.contractlaboratory.com/labclass/article_listing_details.cfm?news_id=75

2. CAPÍTULO II. SISTEMA DE CALIDAD ISO 9001:2008

2.1. International Organization for Standardization (ISO).

La ISO (Internacional Organization for Standardization), es una organización de tipo no gubernamental dedicada al desarrollo de estándares. A partir del inicio de sus operaciones en Febrero de 1947 y hasta la fecha, la ISO ha publicado alrededor de 16 500 estándares internacionales para la homologación de diversas actividades como la agricultura, construcción, ingeniería mecánica, dispositivos médicos e incluso los desarrollos de tecnologías de información más recientes.

La ISO fue creada en octubre de 1946, cuando en una reunión del Instituto Civil de Ingenieros en Londres, delegados de 25 países decidieron crear una nueva organización internacional con el objetivo de facilitar la coordinación y unificación internacional de estándares industriales a partir de la fusión de dos organismos existentes a esa fecha: la ISA (International Federation of the National Standardizing Associations) y la UNSCC (United Nations Standars Coordinating Committee).¹⁹

2.2. Importancia de los estándares desarrollados por la ISO.

La existencia y seguimiento de estándares asegura que las características de calidad, seguridad, confiabilidad, eficiencia e intercambiabilidad de los productos y servicios se alcanzan a un costo económico.

Cuando los productos o servicios cumplen con las expectativas de los clientes y los sistemas, equipos y dispositivos relacionados con ellos funcionan bien y en forma segura para el personal, es debido a que cumplen estándares.

¹⁹ KUERT, W. (26 de Octubre de 1946). *The founding of ISO "Things are going the right way!"*. Recuperado el 30 de Junio de 2010, del sitio web de International Organization for Standardization: <http://www.iso.org/iso/founding.pdf>

Los estándares ISO tienen como funciones:²⁰

- Hacer que el desarrollo, manufactura y distribución de los productos y servicios se haga en forma eficiente, segura y limpia.
- Facilitar el comercio entre países y hacen que el comercio sea más justo.
- Proporcionar a los gobiernos de los países bases técnicas para el establecimiento de legislación para la salud, seguridad y protección ambiental y la correspondiente evaluación del cumplimiento.
- Compartir los avances tecnológicos y buenas prácticas de administración.
- Diseminar la innovación.
- Proteger a los consumidores y usuarios de los productos y servicios.
- Facilitar la vida al proveer soluciones a problemas comunes.

Como resultado de las funciones de los estándares ISO, se observan beneficios tecnológicos, económicos y sociales a diferentes niveles.²¹

A nivel de los negocios, la adopción de estándares internacionales significa que los proveedores pueden desarrollar y ofrecer productos y servicios que cumplen con especificaciones de aceptación internacional dentro de sectores definidos, lo cual implica que pueden abarcar diferentes mercados alrededor del mundo sin necesidad de modificar las especificaciones para cada mercado.

A nivel de innovación en nuevas tecnologías, la estandarización internacional en aspectos como terminología, compatibilidad y seguridad, acelera la diseminación de la innovación y su desarrollo en productos que puedan ser fabricados y mercadeados.

²⁰ INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (s.f.). *Discover ISO. Why standards matter*. Recuperado el 1 de Julio de 2010, del sitio web de International Organization for Standardization: http://www.iso.org/iso/about/discover-iso_why-standards-matter.htm

²¹ INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (s.f.). *Discover ISO. Examples of the benefits standards provide*. Recuperado el 1 de Julio de 2010, del sitio web de International Organization for Standardization: http://www.iso.org/iso/about/discover-iso_examples-of-the-benefits-standards-provide.htm

En el caso de los clientes, cuando los servicios y productos están fundamentados en estándares internacionales, la compatibilidad tecnológica que se alcanza les ofrece una gran variedad de opciones. En forma adicional, se pueden beneficiar también del efecto competitivo que se genera entre los proveedores.

En el caso de los gobiernos, la existencia de estándares internacionales les beneficia al proporcionarles fundamento tecnológico y científico que pueden dirigir hacia el desarrollo de legislación en los sectores de salud, seguridad y protección del medio ambiente.

En el caso de oficiales de aduana, los estándares internacionales crean “un campo de juego nivelado” para los competidores de todos los mercados. La existencia de estándares nacionales o regionales divergentes puede crear barreras técnicas para el comercio. Los estándares internacionales son herramientas a través de las cuales se pueden establecer acuerdos comerciales.

Para los consumidores, el principal beneficio de la adopción de estándares internacionales se observa en productos y servicios que mantienen su calidad, seguridad y confiabilidad.

El medio ambiente también se ve beneficiado de la existencia estándares internacionales ISO, ya que también incluyen guías para la homologación de la calidad del agua y de la tierra, emisiones de gases, radiación y aspectos ambientales de los productos para contribuir a preservar el medio ambiente.

A fin de dimensionar la trascendencia de la estandarización internacional, a continuación se mencionan algunos ejemplos de su impacto en la vida diaria:

- Los símbolos estandarizados proporcionan información y advertencias de peligro por encima de las fronteras lingüísticas.
- El acuerdo en un determinado número de variaciones de un producto para cubrir la mayor parte de sus aplicaciones actuales permite economías a

escala con beneficios económicos tanto para los fabricantes como para los consumidores. Un ejemplo de este punto es la estandarización del tamaño de papel.

- Si las dimensiones de los contenedores de fletes no estuvieran estandarizadas, el comercio sería más lento y con un costo mayor.
- La falta de estandarización podría incluso afectar la calidad de vida; por ejemplo si las dimensiones de las sillas de ruedas y entradas no estuvieran estandarizadas, las personas con capacidades diferentes no tendrían opción a acceder a un producto, transporte público o edificio.
- Sin el acuerdo internacional relacionado con cantidades y unidades métricas, contenido en los estándares ISO, las compras y el comercio serían caóticos, la ciencia no sería científica y el desarrollo tecnológico se vería disminuido.

2.2.1. Estándares ISO en los países en vías de desarrollo.

Entre 1950 y 1960, un número creciente de los nuevos miembros de la ISO provenían de países en vías de desarrollo.

Los estándares internacionales desarrollados por la ISO son de gran valor para los países en vías de desarrollo ya que soluciones prácticas a una gran variedad de temas relacionados con el comercio internacional y la transferencia de tecnología que juntos representan un reservorio del llamado know-how tecnológico del producto y las especificaciones de desempeño, calidad, seguridad y ambientales.²²

Sin embargo, para aprovechar estos estándares y participar en la elaboración de los mismos, los países en vías de desarrollo deben enfrentar problemas adicionales en comparación con las naciones industrializadas que van desde la falta de infraestructura industrial y componentes técnicos relacionados (incluyendo

²² INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (s.f.). *Developing countries*. Recuperado el 1 de Julio de 2010, del sitio web de International Organization for Standardization: http://www.iso.org/iso/about/the_iso_story/iso_story-developing_countries.htm

estándares nacionales, instituciones de metrología y de análisis así como instalaciones), hasta las severas limitantes financieras y recursos técnicos.

La ISO ha puesto en marcha una serie de acciones para ayudar a los países de bajo crecimiento económico y cultural, al enfocarse en la identificación de necesidades de estandarización, preparación de manuales, capacitación, documentación, sistemas de información y promoción. Los esfuerzos de la ISO en este sentido incluyen la creación del Comité de Desarrollo de Políticas de países en vías de desarrollo (DEVCO)²³ para discusión de los problemas de los países en desarrollo, el establecimiento de membresías con costos accesibles y la creación de programas que proporcionan asistencia técnica a los integrantes de dichos países.²⁴

2.3. Estándares ISO 9000 para la administración de la calidad.

La mayoría de los estándares ISO eran altamente específicos hacia cierto tipo de producto, material o proceso hasta la década de los 80s, cuando la ISO ingreso en nuevas áreas de trabajo destinadas a tener un alto impacto en las prácticas de la organización.

La elaboración de estándares destinados a la disminución de problemas de calidad está muy relacionada con la historia de la industrialización, especialmente durante la primera y segunda guerras mundiales cuando un alto porcentaje de balas y bombas estallaban dentro de las fábricas durante su ciclo de fabricación. En un esfuerzo por evitar estos accidentes, el ministerio de defensa del Reino Unido designó inspectores para supervisar los procesos de producción en las fábricas.

²³ CALZADILLA, B. (30 de Marzo de 2006). *Normalización internacional y los países en desarrollo. ¿Qué es DEVCO?* Recuperado el 29 de Agosto de 2010, de sitio web de World Trade Organization:
http://www.wto.org/spahish/tratop_s/tbt_s/program_uruguay06_s/s7_iso_calzadilla_s.ppt#460,4,Que es DEVCO?

²⁴ ISO CENTRAL SECRETARIANT. (s.f.). *ISO Action Plan for developing countries 2005-2010*. Recuperado el 2 de Julio de 2010, de http://www.iso.org/iso/actionplan_2005.pdf

En los Estados Unidos de Norteamérica, los estándares de calidad para suministro militar fueron creados hacia finales de los años 50s. Durante los años 60s la NASA desarrolló los requerimientos del Sistema de Calidad para sus proveedores.

Para los años 70s, muchas organizaciones (privadas y gubernamentales) publicaron sus propios estándares de administración de la calidad, en los cuales introducían la idea de que la confianza en un producto podía ganarse a partir de un Sistema de Administración de Calidad aprobado y su correspondiente Manual de Calidad.

La existencia de una gran variedad de estándares nacionales diferentes entre si representaba una amenaza de que éstos sirvieran mas bien como una barrera para el comercio global, que en ese momento se encontraba en crecimiento, lo cual estimuló el desarrollo de estándares de Administración de la Calidad que contaran con reconocimiento internacional.

El comité técnico (TC) 176 de la ISO, *Administración de la calidad y aseguramiento de la calidad*, fue establecido entonces en 1979. El primer estándar emitido por el ISO/TC 176 fue el ISO 8402 (en 1986), el cual estandarizó la terminología empleada en la administración de la calidad. Le siguieron los estándares ISO 9001, ISO 9002 e ISO 9003 en 1987, los cuales proporcionaban los requerimientos para los sistemas de administración de la calidad operados por organizaciones con diferentes actividades, que van desde las funciones de investigación y desarrollo, hasta aquellas responsables de llevar a cabo servicios y mantenimientos. Estos estándares fueron complementados por la ISO 9004, el cual proporcionaba guía en los sistemas de administración de la calidad.

Este logro marcó el inicio del largo viaje de la familia de estándares ISO 9000 para convertirse en los estándares genéricos para la administración de la calidad de mayor reconocimiento mundial.

2.3.1. Principios básicos.

a. Estándares genéricos para la administración de sistemas.

A continuación se explica lo que debe entenderse por estándares genéricos para la administración de sistemas:

Genérico, significa que el mismo estándar puede ser aplicado a cualquier organización, grande o pequeña, independientemente del tipo de producto o servicio, en cualquier sector de actividad y sin importar si se trata de una compañía de negocios, administración pública o departamento gubernamental.

Sistema de Administración, se refiere a lo que la organización hace para manejar sus procesos, o actividades a fin de que sus productos o servicios cumplan con los objetivos que se ha propuesto, tales como:

- Satisfacer los requerimientos de calidad de los clientes.
- Cumplir con las regulaciones, o
- Cumplir con objetivos ambientales.

Estándares para sistemas de administración.

Los estándares para sistemas de administración proporcionan un modelo a seguir en el establecimiento y operación de un sistema de administración. Este modelo incorpora características en las cuales los expertos han logrado el consenso para establecer el modelo internacional.

b. Ciclo Planear – Hacer – Verificar – Actuar (PDCA, del inglés Plan, Do, Check, Act).

El ciclo Planear – Hacer – Verificar – Actuar o ciclo Deming²⁵ es el principio de operación de los estándares de administración de sistemas ISO. El ciclo PDCA es una metodología dinámica que puede ser empleada dentro de los

²⁵ SCHERKENBACH, W. (1994). Capítulo dos. Los procesos del mundo futuro: La mejora continua. En W. SCHERKENBACH, *La ruta Deming. Hacia la mejora continua*. (Primera ed., págs. 45-47). México: Compañía editorial S.A. de C.V.

procesos de las organizaciones y entre sus interacciones. Se encuentra relacionado con la planeación, implementación, verificación y mejora.²⁶

El mantenimiento y mejora del desempeño de los procesos puede alcanzarse aplicando el concepto PDCA en todos los niveles de la organización. Esto aplica a todos los procesos, desde los que son de alto nivel estratégico hasta actividades operacionales simples.

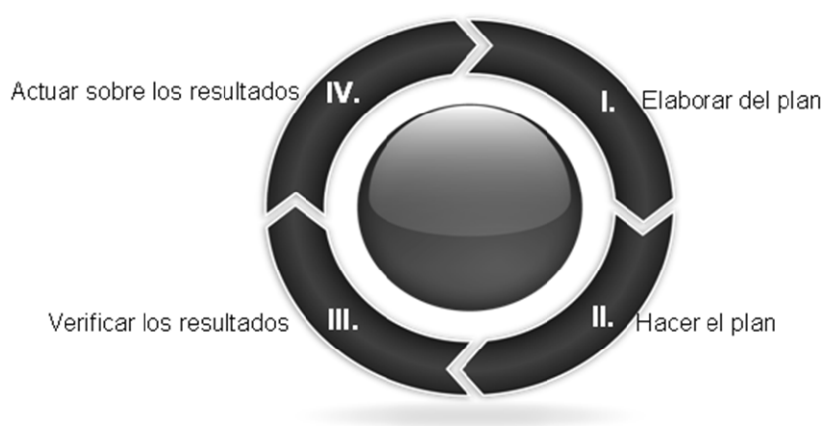


Figura 1. Ciclo PDCA

- I. Planear – Establecimiento de objetivos y desarrollo del plan (análisis de la situación de la organización, establecimiento de los objetivos generales y de las metas interinas, desarrollo de los planes para alcanzarlas).
- II. Hacer – Implementación de los planes (lo que fue planeado).
- III. Verificar – Medir los resultados (medir/ monitorear los avances y logros actuales contra los objetivos planeados).

²⁶ GUPTA, P. (Julio de 2006). Beyond PDCA - A New Process Management Model. *Quality Progress*, 45-52.

IV. Actuar – Corregir y mejorar los planes y cómo ponerlos en práctica a partir de los resultados obtenidos (corregir y aprender de los errores en los planes de mejora a fin de alcanzar mejores resultados en la siguiente oportunidad).

c. Principios de administración de la calidad.

Para liderar y operar una organización exitosamente, es necesario dirigirla y controlarla en forma sistemática y transparente. Para los diseñadores y gerentes de los Sistemas de Administración de la Organización, los principios de Administración de la Calidad son clave para una implementación exitosa de las series ISO 9000:2000.

El no aplicar uno o más de los principios de administración de la calidad se traducirá en la causa raíz de la mayoría de los problemas de la organización. Pueden ser usados para determinar medidas preventivas en un diagrama de pescado.²⁷

A continuación se describen los ocho principios de administración de la calidad que han sido identificados y que pueden ser empleados por la alta gerencia para liderar a la organización hacia una implementación exitosa del Sistema de Administración de la Calidad.^{28,29}

Principio 1: Enfoque orientado hacia el cliente.

Las organizaciones dependen de sus clientes y por lo tanto, deben entender sus necesidades actuales y futuras, cubrir sus requerimientos y esforzarse para exceder sus expectativas.

²⁷ HOYLE, D., & THOMPSON, J. (Febrero de 2001). ISO 9000:2000 - business as usual... or a real challenge? *ISO 9000 + ISO 14000 NEWS*, 11-16.

²⁸ INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (15 de Septiembre de 2005). ISO standard. *ISO 9000:2005 Quality Management Systems - Fundamentals and vocabulary*, 3, 30. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization (ISO).

²⁹ INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (s.f.). *Quality management principles*. Recuperado el 2 de Julio de 2010, del sitio web de International Organization for Standardization:

http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/management_standards/iso_9000_iso_1400/qmp.htm

Beneficios clave:

- Incremento de los ingresos y sectores de mercado obtenido a través de respuestas flexibles y rápidas a las oportunidades de mercado.
- Incremento de la efectividad con la que la organización usa sus recursos para obtener la satisfacción del cliente.
- Incrementa la lealtad del cliente.

Principio 2: Liderazgo.

Los líderes establecen unidad en el propósito y dirección de la organización. Deben crear y mantener un ambiente interno en el cual las personas puedan involucrarse completamente en alcanzar los objetivos de la organización.

Beneficios clave:

- El personal entiende y está motivado respecto a los objetivos y metas de la organización.
- Las actividades son evaluadas, alineadas e implementadas de una sola manera.
- Se minimiza la falta de comunicación entre todos los niveles de la organización.

Principio 3: Integración del personal.

El personal en todos los niveles es la esencia de la organización y su integración promueve el uso de sus habilidades para el beneficio de la misma.

Beneficios clave:

- Personal motivado, comprometido e involucrado con la organización.
- Innovación y creatividad que favorecen los objetivos de la organización.
- El personal se hace responsable por su propio desempeño.

- El personal está ansioso a participar y contribuir con la mejora continua.

Principio 4: Enfoque hacia el proceso.

Un resultado deseado se alcanza más rápido cuando las actividades y los recursos involucrados son administrados como un proceso.

Beneficios clave:

- Costos bajos y tiempos de ciclo más cortos a través del uso efectivo de recursos.
- Resultados mejorados, consistentes y predecibles.
- Se dan prioridades a las oportunidades de mejora.

Principio 5: Sistema enfocado en la administración.

Identificar, entender y administrar los procesos interrelacionados como un sistema contribuye a la efectividad y eficiencia de la organización para alcanzar sus objetivos.

Beneficios clave:

- Integración y alineación de los procesos en forma en que se alcancen de mejor manera los resultados deseados.
- Habilidad para enfocar esfuerzos en los procesos clave.
- Provee confianza en las partes interesadas en relación a la consistencia, efectividad y eficiencia de la organización.

Principio 6: Mejora continua.

La mejora continua de la organización en forma general, debe ser un objetivo permanente.

Beneficios clave:

- Ventajas en el desempeño a través de capacidades organizacionales mejoradas.
- Alineación de las actividades de mejora a todos los niveles de la organización.
- Flexibilidad para reaccionar rápidamente a las oportunidades.

Principio 7: Toma de decisiones basada en hechos.

Las decisiones efectivas se fundamentan en el análisis de datos e información.

Beneficios clave:

- Las decisiones se informan.
- Incremento en la habilidad para revisar, retar y cambiar de opiniones y decisiones.

Principio 8: Beneficio mutuo en la relación cliente - proveedor.

Una organización y sus proveedores son interdependientes y una relación benéfica para los dos facilita la habilidad de ambos para crear valor.

Beneficios clave:

- Incremento en la habilidad para crear valor en ambas partes.
- Flexibilidad y rapidez en las respuestas conjuntas para cambiar el mercado o las necesidades y expectativas de los clientes.
- Optimización de costos y recursos.

2.4. ISO 9001:2008. Sistemas de administración de la calidad – Requerimientos. ISO 9001 especifica los requerimientos para la administración de sistemas de calidad que pueden ser utilizados para uso interno por las organizaciones, certificación o propósitos contractuales. Esta norma basa la efectividad del

Sistema de Administración de la Calidad para incrementar la satisfacción de los clientes a través del conocimiento de sus requerimientos.

En la Industria Farmacéutica la aplicación de un enfoque sistemático a los procesos de calidad, la identificación de sus interacciones y la forma en que se administran además de facilitar la obtención de un medicamento que en forma consistente cumple con sus especificaciones, proporciona un control continuo de los procesos individuales contenidos en los sistemáticos.

De acuerdo al estándar ISO 9001: 2008, un Sistema de Administración de la Calidad debe fundamentarse en un modelo basado en el proceso que permita enfatizar la importancia de;

- a. Entender y conocer los requerimientos de los clientes para hacerlos medibles,
- b. Considerar los procesos en términos de valor agregado.
- c. Obtener resultados del funcionamiento del proceso y su efectividad.
- d. Mejorar el proceso en forma continua basado en la medición de objetivos.

En la figura 2, se ilustra el modelo de un Sistema de Administración de la Calidad.

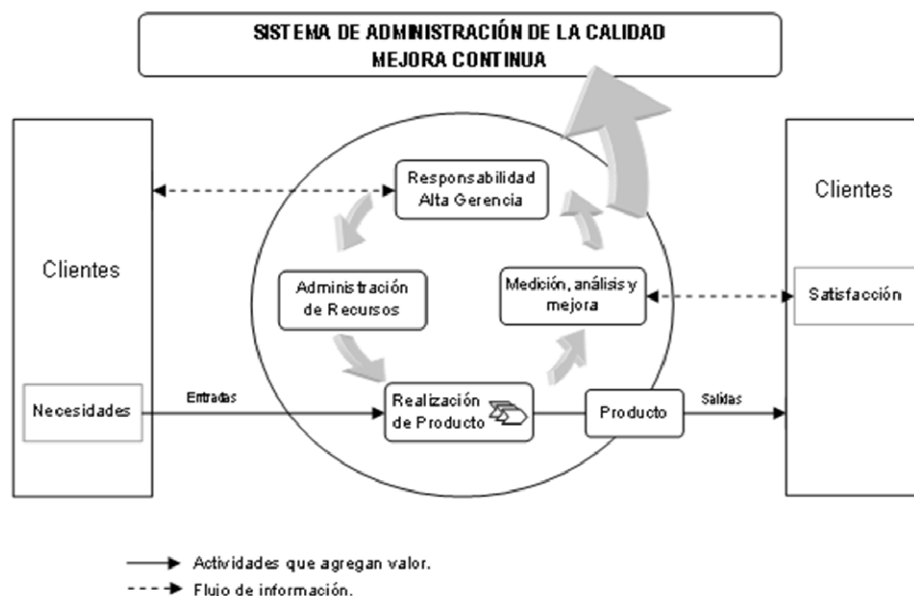


Figura 2. Modelo de un Sistema de Administración de la Calidad basado en el proceso.

En la figura 2, se muestra que el cliente juega un papel importante en la definición de los requerimientos en forma de entradas. El monitoreo de la satisfacción del cliente requiere de la evaluación de la información relacionada con la percepción del cliente respecto a si la organización cumple con sus requerimientos. Esta figura cubre en forma general los requerimientos de la ISO 9001:2008, pero no cubre los procesos en forma detallada, para ello se puede hacer uso del ciclo PDCA, descrito anteriormente en el punto 3.3.1 Principios básicos.

A fin de poder interpretar y establecer correctamente los requerimientos indicados en la ISO 9001:2008 es necesario que los usuarios se encuentren familiarizados con el contenido de otros documentos emitidos por la ISO, tales como los estándares y guías ISO 9000:2005, Sistemas de administración de la calidad – Fundamentos y vocabulario; ISO 9004:2000, Sistemas de administración de la calidad – Guías para realizar mejoras.

Los términos frecuentemente empleados en este estándar internacional se encuentran definidos a continuación. Es importante recordar, que al ser los

estándares ISO de tipo genérico las definiciones son muy generales por lo que en algunos casos en donde aplica son complementadas por las descritas en la NOM-059-SSA1-2006. Para fines regulatorios son las definiciones establecidas en este último documento las que deberán ser consideradas.

Tabla 1. Definiciones empleadas en el estándar ISO 9001:2008.

Termino	Definición
<i>Calidad.</i>	Grado en el cual un grupo de características inherentes cumple los requerimientos.
<i>Requerimiento.</i>	Necesidad o expectativa establecida, generalmente en forma implícita u obligatoria.
<i>Sistema.</i>	Conjunto de elementos interrelacionados o que interactúan entre si.
<i>Sistema de administración.</i>	Sistema para establecer una política y objetivos y para alcanzar dichos objetivos.
<i>Sistema de Administración de la Calidad.</i>	Sistema de administración para dirigir y controlar una organización respecto a la calidad.
<i>Política de calidad.</i>	Intenciones generales y dirección de la organización relacionados con la calidad formalmente expresados por la alta gerencia.
<i>Objetivo de Calidad.</i>	Algo que busca o tiene como propósito la calidad.
<i>Alta gerencia.</i>	Persona o grupo de personas que dirigen y controlan una organización en el nivel más alto.
<i>Administración de la calidad.</i>	Actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización en relación a la calidad.
<i>Mejora continua.</i>	Actividades recurrentes para incrementar la habilidad para cumplir requerimientos.
<i>Proceso.</i>	Conjunto de actividades interrelacionadas o que interaccionan entre si que transforman entradas en salidas.

Termino	Definición
<i>Producto.</i>	Resultado de un proceso.
<i>No conformidad.</i>	No cumplimiento de un requerimiento.
<i>Defecto.</i>	No cumplimiento de un requerimiento relacionado al uso deseado o especificado.
<i>Acción correctiva.</i>	Acción determinada para eliminar la causa de una no conformidad detectada o cualquier otra situación no deseada.
<i>Acción preventiva.</i>	Acción determinada para eliminar la causa de una no conformidad potencial o cualquier otra situación no deseada.
<i>Corrección.</i>	Acción determinada para eliminar una no conformidad detectada.
<i>Proveedor.</i>	Organización o persona que provee un producto.
<i>Cliente.</i>	Organización o persona que recibe un producto.

2.4.1. Requerimientos generales.

El principal requerimiento que las organizaciones de tipo farmacéutico deben cubrir a fin de implementar un Sistema de Administración de la Calidad basado en ISO 9001:2008 es el establecer, documentar, implementar, mantener y mejorar en forma continua la efectividad del Sistema de Calidad de acuerdo a los requerimientos de éste estándar internacional.

La organización debe:

- i. Identificar los procesos de calidad necesarios para la existencia de un Sistema de Administración de la Calidad y su implementación en la organización. Los procesos de calidad identificados dependerán en gran medida del tamaño y operaciones farmacéuticas que se realizan dentro de la organización.

- ii. Determinar la secuencia e interacción de dichos procesos de calidad.
- iii. Determinar el criterio y los métodos necesarios para asegurar que la operación y control de estos procedimientos es efectiva.
- iv. Asegurar la disponibilidad de recursos e información necesaria para soportar la operación y monitoreo de dichos procesos.
- v. Monitorear, medir y analizar los procesos.
- vi. Implementar acciones necesarias para archivar los resultados planeados y la mejora continua de los procesos.

Cuando la organización elija maquilar cualquier proceso que afecte la conformidad del producto dentro de especificaciones, se debe asegurar el control de dichos procesos. En el caso de la Industria Farmacéutica el aseguramiento de la calidad de los procesos maquilados se puede realizar a través del establecimiento de Acuerdos de Calidad y Auditorías periódicas al proveedor del servicio.

2.4.2. Requerimientos de documentación.

Uno de los elementos clave para la implementación del Sistema de Calidad es la documentación. Todos los documentos definidos como parte de este sistema deberán ser establecidos, escritos, implementados y mantenidos.

La organización de la documentación empleada debe ser jerarquizada ya que esta estructura facilita la distribución, mantenimiento y comprensión de los documentos. La figura 3 ilustra una jerarquía documental típica de un Sistema de Administración de la Calidad. Esta jerarquía puede variar dependiendo del tamaño

y actividades de la organización, la complejidad de los procesos y sus interacciones y la competencia del personal.³⁰

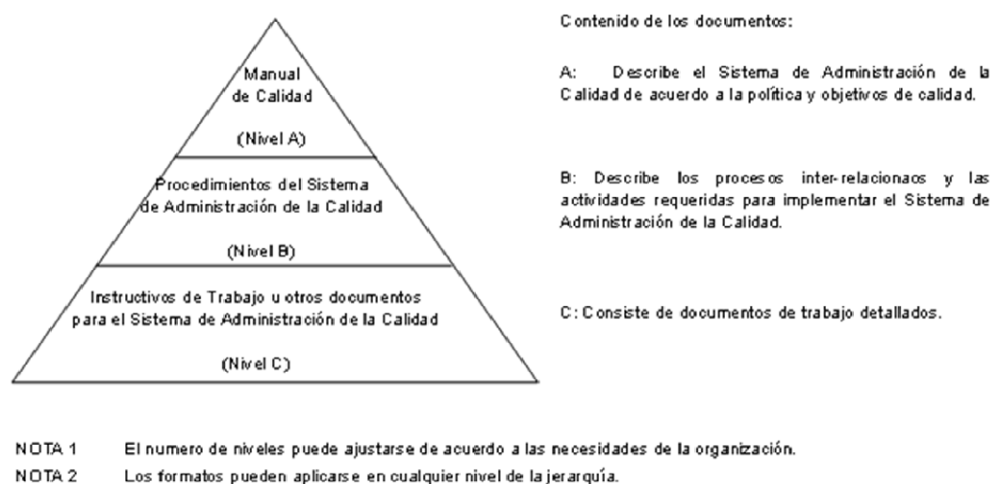


Figura 3. Jerarquía típica de la documentación del Sistema de Administración de la Calidad.

a. Documentación general.

La documentación del Sistema de Administración de la Calidad debe incluir:

- i. Política de calidad y objetivos de calidad documentados.
- ii. Manual de calidad.
- iii. Procedimientos y registros requeridos por este estándar debidamente documentados.
- iv. Documentos y registros necesarios para asegurar la planeación, operación y control de los procesos en forma efectiva. En el caso de

³⁰ INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (15 de Julio de 2001). Technical Report. *ISO/TR 10013:2001 Guidelines for quality management system documentation*, 1. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization (ISO).

establecimientos de tipo farmacéutico, es necesario considerar también los indicados en las Buenas Prácticas de Fabricación.

b. Manual de Calidad.

El Manual de Calidad debe ser establecido y mantenido por la organización y debe incluir el alcance del Sistema de Administración de la Calidad, incluyendo detalles o justificación en caso de exclusiones a los puntos descritos en este estándar, los procesos documentados o referencia a ellos, y la descripción de los procesos de calidad y sus interacciones. También debe incluirse la información de la organización como nombre, localización, formas de contacto, historia y tamaño.

Los elementos que debe incluir bajo los lineamientos de la *ISO/TR 10013:2001 Guía para la documentación del Sistema de Administración de la Calidad* son los siguientes:

- i. Título y alcance.
- ii. Tabla de contenidos.
- iii. Revisión y aprobación.
- iv. Política y objetivos de calidad.
- v. Organización, responsabilidad y autoridad.
- vi. Referencias.
- vii. Descripción del Sistema de Administración de la Calidad.
- viii. Apéndices.

c. Control de documentos.

Los documentos requeridos deben ser controlados. El control de acuerdo a este estándar implica el establecimiento de procedimientos para:

- i. La aprobación de documentos.
- ii. Revisión y actualización de documentos así como su re-aprobación.
- iii. Identificar los cambios y el estado de revisión de los documentos.
- iv. Asegurar que las versiones vigentes de los documentos se encuentran disponibles en los puntos de uso.
- v. Asegurar que los documentos son legibles y están identificados.
- vi. Identificar y controlar la distribución de documentos de origen externo.
- vii. Prevenir el uso de documentos obsoletos.

d. Control de registros.

Los registros proporcionan la evidencia que demuestra que las actividades descritas en los procedimientos e instructivos de trabajo se realizan, es por eso que deben ser legibles, estar identificados y disponibles. La organización debe contar con procedimientos para su identificación, almacenamiento, protección, tiempo de retención y disposición de registros.

2.4.3. Responsabilidad de la Gerencia.

a. Requerimientos generales.

La Alta Gerencia debe demostrar su compromiso con el desarrollo e implementación del sistema así como mejorar su efectividad en forma continua a través de:

- i. Comunicar a la organización la importancia de cumplir con los requerimientos regulatorios y de los clientes.
- ii. Establecer la política de calidad.
- iii. Asegurar que los objetivos de calidad son establecidos.
- iv. Conducir revisiones.
- v. Asegurar que existen recursos disponibles.

b. Enfoque orientado hacia el cliente.

La gerencia procura que los requerimientos de los clientes se cumplan con la intención de incrementar su satisfacción respecto al desempeño de la organización.

c. Política de calidad.

Además de confirmar su existencia, el grupo gerencial debe asegurar que la política de calidad es adecuada para el propósito de la organización, incluye el compromiso para cumplir con los requisitos y mejorar en forma continua el Sistema de Administración de la Calidad, proporciona un marco de referencia para el establecimiento y revisión de los objetivos de calidad, es comunicada y entendida dentro de la organización y se revisa en forma continua.

d. Planeación.

La Gerencia es responsable de la adecuada planeación del Sistema de Administración de la Calidad y de los objetivos de la calidad.

e. Responsabilidad, autoridad y comunicación.

- i. La Gerencia debe asegurar que las responsabilidades y autoridades se definan y comuniquen dentro de la organización.
- ii. Se debe otorgar a uno de los integrantes del grupo gerencial la responsabilidad y autoridad necesaria para asegurar que el Sistema de Administración de la Calidad es establecido, implementado y mantenido.
- iii. La Gerencia debe asegurar que existen canales de comunicación adecuados, especialmente los establecidos para discutir la efectividad del sistema de capacitación.

f. Revisión de la Gerencia.

El sistema debe ser revisado en forma periódica por la Gerencia de la organización para asegurar su continuidad, adecuación y efectividad, esta revisión debe incluir la evaluación de las oportunidades de mejora y la necesidad de cambios en el sistema, política y objetivos de calidad.

La información para las revisiones gerenciales debe incluir los resultados de las auditorías, retroalimentación de los clientes, desempeño del proceso, conformidad del producto, estatus de las acciones correctivas y preventivas, seguimiento a las acciones derivadas de revisiones anteriores, cambios que puedan afectar al Sistema de Administración de la Calidad y las recomendaciones para la mejora.

De las revisiones gerenciales se deben tomar decisiones y acciones relacionadas a la mejora del Sistema de Administración de la Calidad y sus

procesos, requerimientos del producto relacionados con el cliente y la necesidad de recursos.

2.4.4. Administración de recursos.

a. Provisión de recursos.

Se describe a la organización como responsable de determinar y proveer los recursos necesarios para la implementación, mantenimiento y mejora continua del Sistema de Administración de la Calidad; asegurando el conocimiento y satisfacción de los requerimientos de los clientes.

b. Recursos Humanos.

El estándar sugiere considerar en esta sección la competencia del personal, la infraestructura y el ambiente de trabajo.

Respecto a la competencia del personal que realiza actividades relacionadas con la calidad del producto, éste debe contar con la educación, habilidad, experiencia y capacitación necesarias. La organización es responsable de determinar el nivel de competencia y de proveer la capacitación adecuada considerando el impacto de las actividades que cada persona realiza.

La infraestructura y el ambiente de trabajo necesarios para cumplir los requisitos del producto debe ser establecida, proporcionada y mantenida por la organización. La infraestructura incluye a los edificios, servicios, equipos y el soporte técnico. El ambiente de trabajo, para fines de este estándar queda referido al espacio físico, ruido, temperatura, humedad, luz, etc.

Es importante mencionar que estos tres conceptos se encuentran indicados también en las Buenas Prácticas de Fabricación.

2.4.5. Realización del producto.

a. Planeación de la realización del producto.

Una adecuada planeación del producto contribuye a la obtención de uno que cumple con especificaciones y requerimientos del cliente sin requerir de la realización de actividades adicionales para corregir fallas observadas en el proceso de fabricación. La planeación de la realización de un producto debe ser acorde a los procesos descritos por el Sistema de Administración de la Calidad y debe incluir:

- i. Requerimientos y objetivos de calidad del producto.
- ii. El establecimiento de procesos, documentos y recursos específicos para la realización del producto.
- iii. Los requerimientos en cuanto a verificación, validación, monitoreo e inspección de las actividades específicas a la realización del producto y los criterios de aceptación del producto.
- iv. Evidencia documentada que demuestre que los procesos de realización y el producto cumplen con los requerimientos establecidos.

b. Procesos relacionados con el cliente.

- i. Las compañías deben identificar y determinar los requerimientos especificados por el cliente, aquellos que no son requeridos por el cliente pero que son necesarios para que el producto sea adecuado al uso, los requerimientos regulatorios que en el caso de medicamentos corresponden a los indicados en las Buenas Prácticas

de Fabricación nacionales o internacionales y cualquier otro requerimiento adicional considerado por ellas.

- ii. Antes de comprometerse al abastecimiento de productos, la organización debe revisar que los requerimientos relacionados al producto se encuentran definidos en forma interna y que es posible cumplirlos.
- iii. Es necesario definir métodos eficaces para establecer comunicación con los clientes para la obtención de la información relacionada con el producto (retroalimentación de los clientes incluyendo quejas, etc.)

c. Diseño y desarrollo.

- i. La organización debe planear y controlar las actividades de diseño y desarrollo del producto a través de la definición de etapas las cuales incluyen su revisión, verificación y validación por los respectivos niveles de responsabilidades y autoridades.
- ii. Deben ser consideradas como las entradas del diseño y desarrollo los requerimientos funcionales y de operación, legales y regulatorios así como cualquier información derivada de diseños similares que se hayan realizado previamente.
- iii. Las salidas del diseño y desarrollo deberán cumplir con los requerimientos indicados en las entradas, contener o hacer referencia a los criterios de aceptación así como especificar las características del producto que son esenciales para que el uso del producto sea el especificado y seguro para el usuario.

- iv. Una vez definidas las entradas y salidas en el diseño y desarrollo del producto, se deben establecer revisiones sistemáticas a cada una de sus etapas para evaluar los resultados obtenidos respecto al cumplimiento de los requerimientos del producto e identificar problemas y establecer las acciones necesarias.
- v. El diseño y desarrollo de producto deberá revisarse y validarse. En los casos en donde aplica éstas actividades deberán extenderse hasta la distribución del producto.
- vi. Cuando se identifiquen cambios al diseño y desarrollo, estos deben ser evaluados, revisados, validados y aprobados antes de implementarse. La evaluación del cambio debe incluir también el impacto del cambio de partes constituyentes del producto.

d. Compras.

- i. Los insumos empleados en la fabricación deben cumplir con los requerimientos para asegurar la calidad del producto final, motivo por el cual la organización debe asegurar la existencia de criterios de selección, evaluación y re-evaluación de los proveedores. Los controles aplicados a los proveedores y sus productos dependerán del impacto que tengan en el producto final.
- ii. Antes de que el departamento de compras establezca comunicación con el proveedor se debe asegurar que está disponible la información que describe el producto a solicitar que incluye los requerimientos de aprobación, procedimientos, procesos y equipos; requerimientos de calificación del personal y requerimientos del sistema de administración del proveedor.

- iii. Se deben establecer e implementar procesos de inspección o cualquier otro tipo de actividades que permitan asegurar que el insumo provisto cumple con los requerimientos de compra previamente especificados.

e. Producción y provisión del servicio.

- i. La producción y provisión de los servicios debe planearse y ejecutarse bajo condiciones controladas que incluyen cuando aplica: la disponibilidad de la información que describe las características del producto, disponibilidad de instructivos de trabajo, uso del equipo adecuado, implementación del monitoreo y medición, disponibilidad y uso de instrumentos de medición, implementación de actividades de liberación, distribución y post-venta.
- ii. Cuando las salidas obtenidas no puedan ser verificadas empleando métodos de monitoreo o medición, los procesos de producción y provisión de servicios deberán ser validados. Esto incluye los procesos en donde las deficiencias son aparentes después del uso o distribución del producto. La validación debe demostrar la capacidad de los procesos para lograr los resultados planeados.
- iii. Cuando sea apropiado, el producto debe ser identificado, empleando medios apropiados durante todo el proceso de realización. También se identificará su estatus respecto a los requerimientos de monitoreo y medición. En los casos en donde la rastreabilidad sea un requerimiento, la organización debe controlar y registrar la identificación única del producto.
- iv. La organización identificará, verificará, protegerá y salvaguardará la propiedad de los clientes proporcionada para uso o incorporación en

el producto. Se informará a los clientes en el caso de que cualquier propiedad se pierda, dañe o se encuentre que no es adecuada para su uso.

- v. El producto será preservado durante los procesos internos y su entrega al destino final con el propósito de mantener su conformidad con los requerimientos. La preservación incluirá su identificación, manejo, acondicionamiento, almacenamiento y protección.

f. Control de equipos de monitoreo y medición.

La organización determinará el monitoreo y medición así como los instrumentos necesarios para proporcionar evidencia de la conformidad del producto con los requerimientos determinados.

Se deben establecer procesos para asegurar que el monitoreo y medición pueden llevarse a cabo en forma consistente con los requerimientos.

Cuando sea necesario para asegurar la validez de los resultados, los equipos deben:

- i. Calibrarse o verificarse en intervalos específicos, o en caso de no haber sido empleados, calibrados contra estándares de medición trazables a estándares de medición nacionales o internacionales.
- ii. Ajustarse o re-ajustarse cuando sea necesario.
- iii. Identificarse para permitir que el estatus de calibración sea determinado.
- iv. Salvaguardarse de ajustes que podrían invalidar el resultado de la medición.

- v. Protegerse de daños y deterioro durante el manejo, mantenimiento y almacenaje.

En el caso en que se emplee software para monitoreo o medición de los requerimientos especificados, se deberá demostrar que es capaz de satisfacer el uso pretendido.

2.4.6. Medición, análisis y mejora.

Se debe planear e implementar el monitoreo, medición, análisis y mejora de los procesos cuando sea necesario para demostrar conformidad del producto con sus especificaciones, asegurar la conformidad con el Sistema de Administración de la Calidad y para mejorar en forma continua la efectividad de este último. Para desarrollar estas acciones es necesaria la determinación del tipo de métodos a aplicar, incluyendo herramientas estadísticas.

a. Monitoreo y medición.

- i. Una de las principales mediciones que deben realizar las compañías, está relacionada con la percepción del cliente respecto a si han o no cumplido con sus expectativas. Los métodos a través de los cuales se recopilará la información debe ser definido pero puede incluir el uso de cuestionarios de satisfacción, análisis de negociaciones perdidas y el uso de garantías.
- ii. Otra forma de medir el cumplimiento es a través de las auditorías internas. El programa de auditorías deberá planearse considerando el impacto e importancia de cada uno de los procesos y áreas que están sujetos a este ejercicio. El criterio, alcance, frecuencia y métodos de las auditorías deben ser definidos, así como la selección del grupo auditor. Los procedimientos y registros de auditorías internas deben cumplir con lo indicado respecto al control de

documentos en este estándar. Los resultados obtenidos de las auditorías internas deben ser comunicados a las gerencias responsables a fin de que se tomen las acciones pertinentes para eliminar las no conformidades detectadas.

Deben existir métodos y mediciones (cuando aplique) para los procesos del Sistema de Administración de la Calidad. Estos métodos deben demostrar la capacidad del proceso para producir resultados planeados. En el caso de que no se produzcan resultados planeados se deben implementar acciones correctivas y preventivas, de tal forma que sea posible asegurar la conformidad del producto.

- iii. A fin de asegurar que el producto cumple con sus especificaciones, se deben monitorear y medir sus características, manteniendo evidencia documentada del cumplimiento de los criterios establecidos. También deben existir registros que avalen la autorización para liberación del producto por la persona indicada.

b. Control de producto no conforme.

Se deben establecer procedimientos necesarios para que el producto no conforme sea identificado y controlado para evitar que sea usado o distribuido.

Es necesario considerar medidas cuando se detectan productos que no cumplen especificaciones que pueden incluir:

- i. La implementación de acciones para eliminar la no conformidad detectada.

- ii. La autorización para su uso, liberación o aceptación, cuando esta sea concedida por la autoridad relevante y cuando aplique por el cliente.
- iii. Tomar acciones dirigidas hacia los efectos tangibles o potenciales de la no conformidad cuando ésta es detectada después de iniciada la distribución del producto no conforme.

Una vez que el producto no conforme ha sido corregido, éste debe ser verificado una vez más para demostrar que cumple con los requerimientos. Se deben mantener registros de la naturaleza de las no conformidades y de las acciones tomadas.

c. Análisis de datos.

La organización determinará, recolectará y analizará los datos apropiados para demostrar la adecuación y eficiencia del Sistema de Administración de la Calidad y evaluará los puntos de mejora de dicho sistema.

El análisis de datos debe proveer información relevante de la satisfacción del cliente, conformidad con los requerimientos del producto, características y tendencias de procesos y productos incluyendo las oportunidades para implementar acciones preventivas y proveedores.

d. Mejora.

- i. La organización debe mejorar en forma continua la eficiencia del Sistema de Administración de la Calidad empleando para ello la política de calidad, objetivos, resultados obtenidos a partir de auditorías, el análisis de datos, acciones preventivas y correctivas y revisión de la administración. Es necesario establecer procedimientos que describan la metodología y requerimientos para

la revisión y determinación de las causas de las no conformidades, evaluación, determinación, realización de acciones correctivas y registro y revisión de los resultados obtenidos.

- ii. Se deben tomar acciones correctivas adecuadas al efecto e impacto de las no conformidades a fin de corregir la causa de las mismas y evitar su recurrencia. El manejo de acciones correctivas se describirá en un procedimiento con las indicaciones para la revisión de las no conformidades, determinación de sus causas, evaluación de las necesidades de acción, determinación e implementación de las acciones, registro de los resultados de las acciones y revisión de la efectividad de las acciones correctivas tomadas.
- iii. Se deben tomar acciones preventivas para eliminar las causas de posibles no conformidades para prevenir su ocurrencia, estas acciones deben ser proporcionales al efecto de los problemas potenciales. El procedimiento para el manejo de las acciones preventivas debe incluir la identificación de no conformidades potenciales y sus causas, la evaluación de las acciones para prevenir la ocurrencia de no conformidades, determinación e implementación de las acciones, el registro de los resultados obtenidos y la revisión de la efectividad de las acciones preventivas tomadas.

2.5. Aplicación de la ISO 9001: 2008 en la Industria Farmacéutica.

Debido a que el estándar ISO 9001:2008, es de tipo genérico, su aplicación puede extenderse a la Industria Farmacéutica. Se pueden obtener importantes beneficios cuando una compañía regulada por las Buenas Prácticas de Fabricación decide cumplir con este estándar internacional.

De hecho, existen similitudes entre la ISO 9001:2008 y las Buenas Prácticas de Fabricación, que facilitarían la adopción del estándar ISO ya que ambas requieren:³¹

- Procedimientos y registros adecuados a los procesos que se llevan a cabo.
- Control sobre dichos procedimientos y registros.
- Capacitación y calificación del personal, de acuerdo a las actividades que desempeñan.
- Ambientes de trabajo propicios.
- Llevar a cabo la investigación de quejas y no conformidades, tomando las acciones correctivas necesarias.
- Mantenimiento y calibración de los equipos.
- Identificación de los productos durante todo el proceso de fabricación.
- Procedimientos para llevar a cabo la liberación del producto, análisis, y verificación del producto contra sus especificaciones antes de su aprobación.
- La aplicación de principios científicos y herramientas estadísticas.

En forma adicional, las compañías farmacéuticas que han integrado los requerimientos del estándar ISO 9001 han observado beneficios entre los cuales incluso se menciona que, al complementar las Buenas Prácticas de Fabricación (BPFs) hacen más fácil la implementación de éstas últimas, por ejemplo mientras que en las BPFs no se explica la jerarquía que deben tener los documentos la ISO cuenta incluso con la *ISO/TR 10013:2001 Guía para la documentación del Sistema de Administración de la Calidad*; las BPFs tampoco mencionan el tipo de documentos y datos necesarios para retroalimentar a otras partes y la ISO si, en la ISO se incorpora el concepto de mejora continua no solo en áreas relacionadas

³¹ CALABRESE, R. (Marzo de 2008). *Finding Common Ground with ISO 9001 and FDA Good Manufacturing Practices*. Recuperado el 4 de Julio de 2010, del sitio web de QualityDigest: http://www.qualitydigest.com/mar08/articles/05_article.shtml

con la calidad del producto, sino también en áreas como productividad y disminución de costos, temas que no son tratados por las BPFs.³²

Sin embargo, a pesar de que la serie ISO 9000 se encuentra disponible desde la década de los 80's, de los elementos comunes con las Buenas Prácticas de Fabricación y de los beneficios arriba mencionados, la Industria Farmacéutica se ha resistido a su implementación por diferentes motivos, destacando entre ellos los siguientes:

- a. Mantenimiento de dos esquemas de trabajo; ISO y BPFs. Aunque presentan elementos comunes, sería confuso para el personal tener que trabajar bajo dos esquemas, ISO y las BPFs, ya que se tendrían que cubrir algunos requisitos adicionales a los regulatorios tales como la elaboración de la política, manual y objetivos de calidad, documentar las responsabilidades de la gerencia y cubrir los puntos relacionados, lo cual es observado como una complicación innecesaria.
- b. Responsabilidades de la alta gerencia. Existen algunas guías emitidas por las agencias regulatorias de medicamentos que sugieren modelos de sistemas de calidad a seguir por la Industria Farmacéutica en donde se mencionan en forma general las responsabilidades de la gerencia; no obstante, estas guías no son de carácter obligatorio por lo que las farmacéuticas se sienten ajenas a este elemento.³³
- c. Falta de reconocimiento del estándar ISO 9001:2008. Para las agencias regulatorias encargadas de verificar la calidad de los medicamentos, una certificación ISO carece de validez para demostrar que el medicamento ha sido fabricado de tal forma que se asegura que cumple con las

³² PDA's PHARMACEUTICAL SCI-TECH DISCUSSION GROUP. (Abril de 2006). PDA Letter. *Recent Sci-Tech Discussions: GLP/GMP and ISO 9000 Regulations*, XLII (4) , 11-12. Parenteral Drug Association.

³³ LANESE, J., & ALAN, S. (2009). GxP Talk. *Journal of GxP Compliance*, XIII (4), 18-19.

características del uso deseado, por lo que continúan regulando esto empleando las Buenas Prácticas de Fabricación.

3. CAPÍTULO III. INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La Industria Farmacéutica, desarrolla, fabrica y comercializa fármacos autorizados en forma de medicamentos³⁴ y se encuentra controlada por una gran cantidad de leyes y regulaciones relacionadas con patentes, fabricación, análisis y comercialización de medicamentos.

La Industria Farmacéutica es un elemento importante de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; está constituida por organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal. Su fundamento es la investigación y desarrollo de medicamentos para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones.³⁵

Son muchos los factores dinámicos científicos, sociales y económicos que configuran la Industria Farmacéutica. Desde el punto de vista económico, la Industria Farmacéutica se clasifica como industria de consumo final, con productos de alta densidad económica en donde se manejan volúmenes reducidos de alto precio.³⁶

El mercado farmacéutico actual, se encuentra sometido a una continua innovación tecnológica y científica, lo que lo hace altamente competitivo. De ahí que la Industria Farmacéutica se vea obligada a utilizar estrategias empresariales para

³⁴ Mc GUIRE, J., & HASSKARL, H. (2002). Pharmaceuticals, General Survey. En J. Mc GUIRE, & H. HASSKARL, *Ullmann's Encyclopedia of Chemical Technology* (Vol. XXV, pág. 549). Weinheim: Wiley - VCH.

³⁵ TAIT, K. (1987). Capítulo 79. Industria Farmacéutica. En VARIOS, *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo* (Vol. 3, pág. 79.2). Ginebra: Oficina Internacional del Trabajo.

³⁶ ISLAS, V., & SÁNCHEZ, J. (1992). La Industria Farmacéutica de nuestro tiempo. En V. ISLAS, & J. SÁNCHEZ, *Breve historia de la Farmacia en México y en el mundo* (Primera ed., pág. 118). México: Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.

poder subsistir. Los elementos clave en la estrategia de la Industria Farmacéutica son:

- Pacientes a satisfacer.
- Conjunto de ventajas buscadas por estos pacientes.
- Los competidores que la empresa tiene que controlar.
- Las capacidades que hay que adquirir y controlar.

3.1. Industria Farmacéutica mundial.

El origen de la Industria Farmacéutica moderna puede trazarse hacia finales del siglo XIX, cuando se desarrollaron métodos ortodoxos para la investigación de fármacos³⁷. La segunda guerra mundial estimuló el desarrollo de la penicilina, el primer antibiótico seguro producido a escala comercial por el laboratorio Pfizer.

Después de este acontecimiento, la búsqueda de nuevos fármacos y su producción a escala comercial se hizo muy intensa, lo cual ocasionó que en espacio de veinte años, la Industria Farmacéutica se transformara de ser un negocio de materias primas, en donde cada compañía fabricaba el rango de medicamentos para los compuestos de los farmacéuticos a un negocio de investigación y comercio intensivo, altamente dependiente de las patentes y las marcas comerciales.³⁸

Para entender mejor los cambios en la Industria Farmacéutica en el periodo de la post-guerra mundial II, a continuación se mencionan tres periodos importantes denominados; (a) 1940 -1960 La era dorada; (b) 1960-1980 Era de la regulación; y (c) 1980 al presente, Era de la Consolidación.

³⁷ BALLANCE, R. (1992). The World's Pharmaceutical Industries: A Global Map. En R. BALLANCE, *The world's Pharmaceutical Industries. An International Perspective on Innovation, Competition and Policy*. (págs. 1-3). Edward Elgar Publications.

³⁸ TAGGART, J. (1993). The development of the world pharmaceutical industry. En J. TAGGART, *The world pharmaceutical industry* (págs. 1-4). Canada: Editorial Roughledge.

a. 1940 – 1960: Era Dorada.

Varios compuestos sintéticos fueron descubiertos durante este periodo. La disponibilidad de una amplia variedad de compuestos sintéticos en sinergia con la llegada de los sistemas de salud públicos trajo como resultado prosperidad económica y estabilidad política creando un gran crecimiento en el mercado farmacéutico internacional.

b. 1960 – 1980: Era de la Regulación.

Este periodo se caracterizó por el creciente descontento público con la Industria Farmacéutica, originado por el desastre de la talidomida, lo cual llevó a controles regulatorios mucho más estrictos a los existentes en ese momento. Estas modificaciones hicieron que el proceso de investigación clínica se hiciera más costoso y largo al requerir evidencia sustancial de la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos.

c. 1980 al presente, Era de la Consolidación.

En esta era, las fusiones y alianzas estratégicas proliferan en la Industria Farmacéutica global. En las últimas dos décadas, las fuerzas tradicionales de las compañías farmacéuticas – las patentes de los productos, flexibilidad en los precios e innovación continua – han empezado a mermarse, lo cual ha llevado a las compañías a fusionarse.³⁹

Los años recientes han visto la evolución de la nueva ciencia de la biotecnología, en donde mucho de los esfuerzos han sido enfocado en la producción de medicamentos para uso humano.

³⁹ AGRAWAL, M. (1999). Evolution of the Global Industry. En M. AGRAWAL, *Global competitiveness in the Pharmaceutical Industry. The effect of National Regulatory, Economic and Market Factors* (págs. 4-6). New York: Pharmaceutical Products Press.

3.2. Industria Farmacéutica en México.

3.2.1. Historia.

Los orígenes de la industria químico-farmacéutica en México se remontan al siglo XIX, cuando Don Leopoldo Río de la Loza inicio la producción industrial de diversos productos químicos. A finales del siglo XIX y principios del siglo XX se generaron grandes descubrimientos para la terapéutica mundial, entre otros las vacunas, la aspirina, las sulfas y la penicilina. La demanda masiva de estos medicamentos propició el desarrollo de la farmacia industrial apareciendo firmas como Schering, Merck, Bristol, Steriling Drugs, Parke Davis, Hoffman-La Roche, entre otras. Todas estas grandes firmas se establecieron en México, en un inicio importando sus productos, pero hacia mediados del siglo XX iniciaron la producción local hasta alcanzar el desarrollo que actualmente tiene el sector, compartido con las grandes farmacéuticas internacionales y las empresas de capital mexicano como Senosian, Silanes, Liomont, entre otras.⁴⁰

En 1944, se inicia en México la industria de hormonas esteroides cuando el Dr. Marker, en sociedad con el Dr. Somlo funda los laboratorios Syntex.⁴¹ Con este desarrollo y a través de varias empresas, México se convirtió en el principal proveedor de hormonas a nivel esteroideal. Desafortunadamente la aplicación de políticas equivocadas y el desarrollo de nuevas fuentes de abastecimiento de materias primas en diversas partes del mundo, disminuyeron la participación del país en el mercado internacional.

La industria químico farmacéutica en México presenta algunas características técnico-económicas particulares.

- El fabricante del producto crea la tecnología casi siempre como resultado de una inversión en investigación y desarrollo.

⁴⁰ PLASCENCIA, M. (2009). La Industria Farmacéutica en México. *Boletín de la Sociedad Química de México*, 3 (1), 30-31.

⁴¹ GIRAL, J., & GONZÁLEZ, S. (1978). La industria química en el mundo. En J. GIRAL, & S. GONZÁLEZ, *La Industria Química en México* (págs. 10-12). México: Editorial Redacta, S.A.

- La transferencia de tecnología se realiza entre empresas filiales, junto con las condiciones de uso de la materia prima, parámetros físico-químicos, cinética de reacciones químicas y otras variables de producción, así como prácticas de comercialización, lo cual constituye la experiencia de la casa matriz, conocido como Know-how.
- Los procesos se realizan en lotes y las condiciones de operación permiten adoptar la tecnología a las características locales.

3.2.2. Datos económicos.

El valor del mercado farmacéutico en México representa poco más del 7.8% del PIB manufacturero y alrededor del 1.3% del PIB total.

Tabla 2. Datos Macroeconómicos de la Industria Farmacéutica 2008.42

Concepto	Valor
Participación en el PIB	1.3%
Participación en el PIB manufacturero	7.8%
Mercado total farmacéutico total (millones de pesos)	163,000
Millones de unidades vendidas en el sector privado	1,372
Millones de unidades vendidas en el sector público	1,078
Millones de unidades vendidas en total	2,450

El sector genera más de 78,500 empleos directos de alto valor (científicos, posgraduados, profesionistas técnicos y obreros de alta especialización), con renumeraciones en promedio 2 veces más altas que las del sector secundario de la economía, además de ser responsable de más de 330 mil empleos indirectos.

En el sector externo se han observado crecimientos importantes tanto en importaciones como en exportaciones de medicamentos, dispositivos médicos y reactivos de diagnóstico, hasta representar el 1.2% de las exportaciones totales de

⁴² BONILLA, G., & CORTES, M. (Junio de 2010). *Antecedentes del sector farmacéutico. El impacto de la re expresión de los estados financieros básicos en la industria farmacéutica*, 10-12. México, D.F, México: Instituto Politécnico Nacional. Escuela Superior de Comercio y Administración.

México, en gran parte como resultado de los tratados de libre comercio existentes entre México y los países de alto estándar sanitario (en especial los Estados Unidos de Norteamérica y la Unión Europea).⁴³

Debido a lo anterior, algunas compañías farmacéuticas trabajan tanto en los mercados nacionales como en los multinacionales. En todos los casos, sus actividades están sometidas a leyes, reglamentos y políticas aplicables al desarrollo y aprobación de fármacos, la fabricación y control de calidad, la comercialización y las ventas⁴⁴. Las compañías farmacéuticas que fabrican y/o comercializan medicamentos en México, se encuentran reguladas por la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS empleando principalmente el siguiente marco regulatorio:

- La Ley General de Salud.
- El Reglamento de Insumos para la Salud.
- Normas Oficiales Mexicanas (relacionadas con medicamentos):⁴⁵
 - o NOM-059-SSA1-2006. Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
 - o NOM-072-SSA1-1993. Etiquetado de medicamentos.
 - o NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos.
 - o NOM-164-SSA1-1998. Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos.
 - o NOM-176-SSA1-1998. Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano.

⁴³ CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. (s.f.). *Datos Económicos Agregados de la Industria Farmacéutica*. Recuperado el 08 de Julio de 2010, del sitio web de CANIFARMA: http://www.canifarma.org.mx/01_datosEco.html

⁴⁴ SPILKER, B. (1994). Models of International Operations. En B. SPILKER, *Multinational pharmaceutical companies: issues in drug discovery and development* (Segunda ed., págs. 85-90). New York: New York Raven Press.

⁴⁵ COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS. (s.f.). *Marco Jurídico*. Recuperado el 08 de Julio de 2010, del sitio web de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS): <http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/medicamentos>

- o NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse terceros autorizados que realicen las pruebas.

En la NOM-059-SSA1-2006 se encuentran descritos elementos del sistema de calidad y sus procesos, por lo que a continuación se presenta un resumen de su contenido.

3.3. NOM-059-SSA1-2006 *Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de Medicamentos.*

El 22 de diciembre de 2008, fue publicada en el Diario Oficial de la Federación, la norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

A continuación se hace un breve resumen del contenido de cada uno de los puntos arriba mencionados.

3.3.1. Objetivo y campo de aplicación.

Esta norma es de carácter obligatorio y establece los requisitos mínimos necesarios que deben cumplir los fabricantes de medicamentos comercializados en México, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas involucradas su elaboración con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad a los consumidores.

3.3.2. Referencias.

En este punto se encuentran contenidas las normas mexicanas oficiales que deberán ser consultadas para poder comprender y aplicar correctamente la NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

3.3.3. Definiciones.

En esta sección se describen los términos y definiciones comúnmente empleados en la norma para facilitar su interpretación, a continuación se indican los más representativos para fines del establecimiento del Sistema de Administración de la Calidad.

Tabla 3. Tabla de definiciones de la NOM-059-SSA1-2006.

Término	Definición
<i>Acción correctiva</i>	Son las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.
<i>Acción preventiva</i>	Las actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.
<i>Análisis de riesgo</i>	Método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.
<i>Aseguramiento de la calidad</i>	Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.
<i>Buenas Prácticas de Fabricación</i>	Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.
<i>Desviación o no conformidad</i>	No cumplimiento de un requisito previamente establecido.
<i>Especificación</i>	Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.
<i>Manual de calidad</i>	Documento que describe el Sistema de Administración de la Calidad de acuerdo con la política y objetivos de calidad

	establecidos.
<i>Medicamento</i>	Sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.
<i>Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento</i>	Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencia bibliográficas.
<i>Queja</i>	Observación proveniente de un cliente, relacionada con la calidad del producto.
<i>Revisión anual de producto</i>	Análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa.

3.3.4. Símbolos y abreviaturas.

En esta sección se indica la interpretación de las abreviaturas empleadas en la norma.

3.3.5. Organización.

La organización del establecimiento debe ser adecuada a su tamaño y actividades realizadas.

Se especifica el perfil de educación y responsabilidades del puesto de los designados de fabricación, y producción así como de la figura de responsable sanitario, siendo este último el responsable último del cumplimiento de la norma⁴⁶

⁴⁶ FRATTI, A., & SALETA, G. (Enero de 2006). *Naturaleza del Responsable Sanitario: el titular del registro de medicamentos*. Recuperado el 8 de Julio de 2010, del sitio web de Comisión Federal

y de garantizar a la autoridad sanitaria (COFEPRIS) la calidad de los productos y servicios que se fabrican y comercializan bajo el nombre del establecimiento.

3.3.6. Personal.

Las expectativas a cumplir respecto a los temas de capacitación, calificación del personal que presta servicios a la compañía en forma independiente al tipo de contrato, incluidos consultores y proveedores de servicio.

Se hace mención también de algunos conceptos generales de higiene del personal.

3.3.7. Documentación.

a. Generalidades.

Los requisitos que se describen en esta sección están orientados a:

- i. Los aspectos que las Buenas Prácticas de Documentación de cada organización deben considerar para que los documentos sean legibles, claros y se puedan identificar fácilmente las modificaciones hechas. Estas consideraciones aplican también a los registros electrónicos.
- ii. El establecimiento de un ciclo de vida de documentos en donde se tengan los controles necesarios de cada una de las etapas.
- iii. Documentos diferentes a los indicados como Documentos legales o dentro del Documento (Expediente) de Fabricación como planos arquitectónicos, relación de medicamentos, organigramas, etc. La versión vigente de la norma contempla en este punto el Manual de

Calidad, que es un elemento común con el estándar ISO 9001:2008 Sistema de Administración de la Calidad.

b. Documentación legal.

Se refiere a los documentos legales que cada establecimiento debe mantener para poder llevar a cabo las actividades de fabricación, distribución, etc. Estos documentos incluyen la licencia sanitaria, aviso de responsable sanitario, expediente legal de cada producto y control de estupefacientes y psicotrópicos (cuando aplique).

c. Documento (expediente) maestro.

El expediente maestro debe estar conformado por los documentos que contienen la información detallada para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionados con la fabricación del producto como especificaciones del producto, materias primas, materiales de envase y empaque, procedimientos maestros de producción y acondicionamiento.

d. Documentación operativa.

Son los procedimientos normalizados de operación (PNOs) mínimos con los que debe contar el establecimiento para llevar a cabo todas las actividades involucradas en la fabricación del producto.

e. Registros y reportes.

Todas las actividades que puedan impactar la calidad del producto o el proceso deben ser documentadas; en la norma se mencionan requisitos específicos que deben contener algunos de los registros como es el caso de los expedientes de cada lote de producto, actividades de análisis, distribución del producto, quejas de mercado, revisión anual de producto y estudios de estabilidad.

3.3.8. Diseño y construcción.

a. Diseño.

El diseño del establecimiento debe considerar las características de las operaciones que se llevan a cabo considerando los requerimientos de construcción, ambientales, de seguridad y los relacionados con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Desde la perspectiva de las BPF, es importante poner especial atención en el diseño de los cuartos de producción, acondicionamiento y almacenamiento del producto, materias primas y materiales involucrados, cuidando que los flujos de personal, materiales y aire prevengan la contaminación cruzada o entremezcla de producto y que las condiciones ambientales, de seguridad y limpieza garanticen la calidad del mismo.

b. Construcción.

La construcción del establecimiento debe realizarse de acuerdo al diseño, con lo cual se puede tener un alto grado de confianza del cumplimiento con los requerimientos de construcción, ambientales, de seguridad y BPF; es por tanto, muy importante que los cambios sean evaluados a través del sistema de control de cambios.

Las instalaciones empleadas en la fabricación del medicamento deben incorporarse a un programa de mantenimiento.

3.3.9. Control de la fabricación.

A continuación se mencionan en forma resumida los requisitos indicados en la norma para esta sección.

a. Generalidades.

Se debe contar con procedimientos para la fabricación del producto y limpieza de las áreas y equipos en donde se lleve a cabo.

El acceso a las áreas de personal debe restringirse solo al personal autorizado.

Al inicio y durante los procesos de fabricación los equipos y áreas deben ser identificados con al menos el nombre del producto y número de lote.

b. Control de la adquisición y recepción de insumos y productos en sus diferentes etapas.

Los insumos para la fabricación de medicamentos deben adquirirse solo a proveedores previamente evaluados y autorizados, para asegurar que éstos cuentan con un Sistema de Calidad que les permitirá cumplir en forma consistente con las especificaciones de los mismos. En forma adicional, los fabricantes de los medicamentos son responsables de vigilar el desempeño de los proveedores a través de históricos de calidad.

A la llegada de los insumos, los fabricantes de medicamentos revisarán que los contenedores se encuentren identificados correctamente, que no presenten daños y que estén acompañados de un certificado analítico emitido por el proveedor para cada lote recibido.

c. Control del almacenamiento de insumos y productos en sus diferentes etapas.

Los insumos y productos en diferentes etapas deben ser analizados y aprobados previo a su uso. Una vez aprobados se debe asignar una fecha de vigencia o caducidad.

En el caso de insumos para la fabricación de medicamentos, el establecimiento debe hacer uso del sistema de primeras entradas – primeras salidas o primeras expiraciones – primeras salidas, considerando

que solo aquellas materias primas y materiales que se encuentren aprobados pueden ser surtidos para la fabricación.

Las áreas en donde se almacenarán los insumos y productos deben contar con procedimientos de limpieza, mantenimiento y control e identificación de los envases almacenados.

El control del inventario debe llevarse en forma periódica.

d. Preparación y surtido de insumos y productos en sus diferentes etapas. Deben existir procedimientos indicando que solo insumos aprobados pueden ser surtidos por personal autorizado y las medidas que deben tomarse en cuenta para prevenir la contaminación cruzada.

Los registros del surtido de los insumos deben ser verificados por una segunda persona.

e. Control de la producción.

Se debe contar con la orden y procedimiento de producción autorizado. El personal debe verificar que las materias primas corresponden en descripción y cantidad a lo indicado en la orden de producción.

Antes de iniciar con el proceso, se debe verificar que el área y equipos involucrados están limpios y debidamente identificados de acuerdo a los procedimientos.

Se describen las características que deben cumplir los procedimientos de producción tales como indicar las actividades que deben ser supervisadas y los parámetros y controles del proceso.

Se deben realizar estudios de validación para soportar los tiempos entre cada etapa crítica del proceso de producción y cuando el producto no se empaque en forma inmediata.

En esta sección se mencionan también controles adicionales dependiendo de la forma farmacéutica del medicamento.

f. Control del acondicionamiento.

Se debe tener a la vista del personal la orden y procedimiento de acondicionamiento.

Se deben inspeccionar las líneas de acondicionamiento antes de iniciar el proceso de acondicionamiento para verificar que se encuentran limpias y que no hay materiales diferentes a los necesarios en el lote a acondicionar. La inspección debe ser documentada.

Solo es posible el acondicionamiento de un lote a la vez en cada línea.

Una vez terminado el proceso se debe calcular el rendimiento y realizar el balance de los materiales empleados para compararlo contra los límites establecidos en la compañía, en caso de que exista una variación importante se debe iniciar una investigación.

g. Maquilas.

Los maquiladores, al ser proveedores de servicios, deberán ser evaluados y aprobados respecto a su cumplimiento con esta norma y las BPF antes de que les sean solicitados servicios de maquilas.

Las responsabilidades, obligaciones y actividades del maquilador y dueño del registro sanitario quedarán establecidas en un documento legal, siendo el dueño del registro el responsable último de la calidad del producto.

h. Control del laboratorio analítico.

El laboratorio analítico debe contar con procedimientos para el muestreo de los insumos y el producto en sus diferentes etapas de fabricación.

Se debe contar con especificaciones escritas y métodos analíticos validados para la evaluación de insumos y el producto en proceso y producto terminado.

Los equipos empleados en el análisis de insumos y producto deben ser calificados y mantenidos dentro de un programa periódico de calificación y/o calibración.

Deben existir procedimientos para la limpieza, mantenimiento y operación de los equipos del laboratorio, procedimientos para el manejo y almacenamiento de reactivos o cepas.

Es necesaria la existencia de un procedimiento que describa el manejo de los resultados del laboratorio fuera de especificaciones de acuerdo a lo indicado en este punto de la norma.

3.3.10. Equipo de fabricación.

Los equipos empleados en cualquiera de las etapas de la fabricación de un medicamento debe ser diseñado y construido considerando su instalación, operación, limpieza y mantenimiento. Los materiales empleados en la construcción del equipo y los accesorios que se encuentran en contacto directo con disolventes, componentes de la fórmula, productos en proceso o producto terminado no deben ser de tipo reactivo, aditivo, absorbente o adsorbente.

La limpieza y mantenimiento de los equipos debe ser acorde a procedimientos y programas establecidos.

Los equipos deben ser calificados y recalificados de acuerdo a un programa.

3.3.11. Desviaciones o no conformidades.

Debe existir un sistema que asegure que las desviaciones o no conformidades sean investigadas, evaluadas por un comité técnico multidisciplinario,

documentadas y autorizadas por los responsables del área de fabricación y la unidad de calidad.

Las investigaciones de desviaciones o no conformidades deben extenderse a lotes del mismo producto, otros productos o equipos que puedan estar asociados con la desviación o no conformidad.

Las acciones correctivas y preventivas resultantes de una desviación o no conformidad deben tener un seguimiento documentado y se debe evaluar la efectividad de las mismas.

3.3.12. Devoluciones y quejas.

a. Devoluciones.

Los productos devueltos no pueden ser recuperados, retrabajos o reprocesados.

El manejo de los productos devueltos debe describirse en un procedimiento.

b. Quejas.

Todas las quejas de mercado que sean reportadas al establecimiento deben ser investigadas. El manejo de las quejas debe realizarse de acuerdo a un procedimiento en que contemple la necesidad de identificar la causa raíz, definir y dar seguimiento a las acciones correctivas y preventivas; en caso de ser requerido forma de notificar a la autoridad sanitaria.

3.3.13. Retiro de producto del mercado.

Las compañías deben establecer un sistema para el retiro de productos del mercado que funcione en forma oportuna y efectiva en caso de alertas sanitarias o de productos en donde se sospecha o se ha confirmado un resultado fuera de especificación.

El sistema debe documentarse en un procedimiento que indique el responsable de la ejecución y coordinación del retiro, las actividades relacionadas, instrucciones

de almacenamiento del producto recuperado, la forma y responsables de notificar a la autoridad sanitaria, la evaluación del proceso de retiro y la elaboración del reporte final que incluya la conciliación entre la cantidad distribuida y la cantidad recuperada.

3.3.14. Validación.

Los proveedores, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas computarizados que impactan en la calidad del producto o proceso deben ser calificados. Los métodos analíticos de limpieza, producción y acondicionamiento deben ser validados.

Las actividades de validación se deben indicar en el Programa Maestro de Validación, el cual debe incluir la política, vigencia, alcance, objetivos, estructura organizacional para las actividades de validación y resumen de instalaciones, procesos o equipos a validar, control de cambios y mantenimiento del estado validado.

La forma en que se llevará a cabo la validación de un equipo, proceso o sistema debe indicarse en un protocolo, que deberá ser revisado y aprobado al menos por los responsables del equipo, proceso o sistema y por la unidad de calidad antes de ejecutarse. Una vez ejecutado se elaborará un reporte en donde se describan los resultados obtenidos, desviaciones o no conformidades observadas y las conclusiones.

a. Calificación.

El proceso de calificación descrito en la norma comprende cuatro etapas que deben ejecutarse en forma consecutiva a fin de demostrar el estado calificado de la instalación o equipo o como parte de la validación del proceso o sistema computarizado.

- i. Calificación del diseño – Corresponde a la primera etapa de calificación. Debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipos a fin de demostrar que el diseño propuesto es adecuado al propósito proyectado.
- ii. Calificación de instalación – Es la segunda etapa de calificación. Se realiza en instalaciones, sistemas y equipos nuevos o modificados con el objetivo de verificar que éstos han sido instalados de acuerdo a las especificaciones de diseño.
- iii. Calificación de operación – Es la tercera etapa de calificación. Sirve para ratificar o modificar de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación y calificación del personal y los requerimientos del mantenimiento preventivo.
- iv. Calificación de desempeño – Es la última etapa del proceso de calificación y se ejecuta para demostrar que las instalaciones, sistemas y equipos operan en forma consistente, de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos.

El proceso de calificación en todas sus etapas debe quedar documentado.

b. Validación de métodos analíticos.

Cualquier método analítico no farmacopéico empleado en la evaluación de fármacos y aditivos, producto a granel, en proceso o terminado, validaciones y estudios de estabilidad debe ser validado de acuerdo a un protocolo aprobado.

En el caso de métodos farmacopéicos, se deberán realizar pruebas que demuestren la aplicabilidad del método al producto del fabricante e instalaciones en donde se realizan los análisis.

c. Validación de sistemas computarizados.

Todos los sistemas computarizados que sean empleados para realizar procesos, o tomar decisiones relacionados con las Buenas Prácticas de Fabricación deben ser validados.

La validación de sistemas computarizados incluye la calificación del equipo, así como la emisión de los procedimientos normalizados de operación del equipo o sistema y la capacitación del personal que opera el equipo.

i. Registros y firmas electrónicos.

Cuando el sistema computarizado genere, modifique, mantenga, archive, recupere o transmita registros electrónicos o cuente con la posibilidad de usar firmas electrónicas, se deberán incluir estas funciones dentro del alcance de la validación.

La validación de registros y firmas electrónicas debe enfocarse principalmente en asegurar su exactitud, confiabilidad, funcionalidad, consistencia y habilidad para distinguir entre registros inválidos o alterados.

d. Validación de sistemas críticos.

Los sistemas de generación de agua purificada, agua para inyectables, aire comprimido y aire filtrado, vapor limpio, empleados durante cualquiera de las etapas de fabricación del producto deberán ser validados.

e. Validación de limpieza.

La validación de limpieza de los equipos que están en contacto con el producto, así como, las áreas en donde éste último estuvo expuesto, se realizará para confirmar la efectividad del procedimiento de limpieza empleado en la compañía.

La validación de la limpieza debe incluir los intervalos entre el uso del equipo o área y la limpieza. La norma considera la práctica industrial de realizar tres corridas consecutivas para considerar validado el método de limpieza.

f. Validación de procesos.

La validación de los procesos debe realizarse antes de la distribución y venta del producto y en forma similar a la validación de limpieza la norma considera que el proceso puede considerarse como validado después de realizar tres corridas o lotes consecutivos con resultados satisfactorios.

A fin de asegurar que los procesos mantienen su estado de validados, se deberá revisar en forma periódica la información que se encuentre relacionada a los mismos proveniente de:

- Sistema de control de cambios.
- Sistema de calibración de equipos e instrumentos.
- Programa de mantenimiento.
- Calificación del personal.
- Auditorías técnicas.
- Desviaciones o no conformidades.
- Evaluación de proveedores.
- Reporte anual de producto.

El proceso deberá ser revalidado cuando el resultado de la revisión de los sistemas arriba descritos indique que existen situaciones que pueden impactar en forma negativa al proceso o cuando la vigencia de la validación expire.

3.3.15. Control de cambios.

Los cambios deben ser evaluados, documentados y autorizados antes de ser implementados por un comité técnico integrado por las áreas involucradas, entre las cuales debe encontrarse la Unidad de Calidad.

El manejo de los cambios debe documentarse en un procedimiento normalizado de operación.

3.3.16. Auditorías técnicas.

Las auditorías técnicas incluyen las realizadas en forma interna y en forma externa para determinar el nivel de cumplimiento de la organización o proveedores de insumos y servicios relacionados con la calidad del producto respecto a lo especificado en esta norma.

Las auditorías técnicas deben realizarse de acuerdo a un programa y se debe generar un reporte para documentar su ejecución.

El personal que realiza auditorías técnicas debe ser seleccionado, capacitado en forma continua y calificado de acuerdo a un procedimiento normalizado de operación.

3.3.17. Destrucción y destino final de residuos.

Se debe contar con un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos.

3.3.18. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

En esta sección se mencionan los estándares internacionales a los que la NOM-059-SSA1-2006 es parcialmente equivalente entre los cuales destacan por estar relacionados con el establecimiento de un Sistema de Administración de la Calidad:

- ISO 9000:2000 Quality Management Systems – Fundamentals and vocabulary.
- ISO 9001:2000 Quality Management Systems – Requirements.
- ISO 9004:2000 Quality Management Systems – Guidelines for performance improvements.

4. CAPÍTULO IV. INTERNATIONAL COMITÉE OF HARMONIZATION – ICH (COMITÉ INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN)

4.1. Creación de la ICH.

En la década de los 70s, la Industria Farmacéutica, en proceso de internacionalización, se encontraba en la búsqueda de mercados globales; sin embargo, a pesar de que los diferentes sistemas regulatorios se encontraban fundamentados en los mismos principios para evaluar la calidad, seguridad y eficiencia de los medicamentos, la divergencia en los requerimientos para el registro de medicamentos en los diferentes países provocaba altas inversiones en costo y tiempo antes de que las farmacéuticas pudieran comercializar sus productos en otros países.

Esta situación provocó un crecimiento en los costos para el cuidado de la salud, investigación y desarrollo así como, un retraso en la disponibilidad de nuevos y eficaces tratamientos para los pacientes, haciendo latente la necesidad de armonización de los requerimientos regulatorios. Con el antecedente de la armonización de requerimientos en la Unión Europea en la década de los 80s, las agencias regulatorias y asociaciones farmacéuticas de Europa, Japón y Estados Unidos empezaron a discutir la posibilidad de crear un organismo internacional encargado de armonizar el proceso de medicamentos en estos países pero no fue hasta Abril de 1990 que se empezó a materializar la idea de una Comisión Internacional de Armonización.⁴⁷

⁴⁷ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (s.f.). History and Future of ICH. *A brief History of ICH*. Recuperado el 14 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

4.1.1. Estructura del ICH.

El ICH es una iniciativa que involucra a las agencias regulatorias y la industria como partes iguales en las discusiones científicas y técnicas. El ICH se ha enfocado principalmente en medicamentos que contienen nuevos fármacos y debido a que una gran mayoría de fármacos y medicamentos nuevos son desarrollados en Europa, Japón y los Estados Unidos, se determinó que el alcance de las actividades del ICH estaría enfocado en el proceso de registro de medicamentos en estos tres países.

El ICH se encuentra conformado por Seis Partes que se encuentran directamente involucradas, así como tres observadores y la IFPMA. Las Seis Partes son miembros fundadores del ICH y representan a las agencias regulatorias y la industria en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos y son la EU, EFPIA, MHLW, JPMA, FDA y PhRMA.

Comisión Europea – Unión Europea (EU)

La Comisión Europea representa a los 27 integrantes de la Unión Europea. La comisión trabaja a través de la armonización de la legislación, requerimientos técnicos y procedimientos para alcanzar un solo mercado de medicamentos permitiendo así su distribución libre por toda la Unión Europea.

Federación Europea de Industrias Farmacéuticas y Asociaciones (EFPIA)

La EFPIA representa a 29 asociaciones nacionales de la Industria Farmacéutica y 45 compañías farmacéuticas líderes en el mercado que están involucradas en la investigación, desarrollo y fabricación de medicamentos en Europa para uso humano.

Ministerio de Salud, Trabajo y Asistencia Social de Japón (MHLW)

El MHLW es la agencia regulatoria de Japón responsable de la aprobación y administración de fármacos, dispositivos médicos y cosméticos en Japón.

El MHLW está representado en el ICH por la Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos (PMDA) y el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud (NIHS), organismos que proporcionan el apoyo técnico y científico necesario para los procesos de armonización.

Asociación de la Industria Farmacéutica Japonesa (JPMA)

Representa a 75 miembros y 14 comités. El trabajo con el ICH está coordinado a través de comités especializados constituidos por expertos de la industria.

Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)

La FDA es responsable de la aprobación de todos los medicamentos usados en los Estados Unidos de Norteamérica. Participa en el ICH a través del Centro de Desarrollo e Investigación de Fármacos (CDER) y el Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos (CBER).

Investigación Farmacéutica y Fabricantes de América (PhRMA)

La PhRMA representa a 67 compañías relacionadas con el descubrimiento, desarrollo y fabricación de medicamentos de prescripción y a otras 24 afiliadas que conducen investigación biológica para el desarrollo de fármacos y vacunas.

Dentro del ICH también existen observadores que actúan como la interfase entre los países que no integran el ICH y las tres regiones. Los observadores son:

- La Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO por sus siglas en inglés).
- La European Free Trade Association (EFTA) o Asociación Europea de Libre Comercio, representada en la ICH por Swissmedic Switzerland.
- Canadá, representada en el ICH por Health Canada.

4.2. Ventajas de la armonización.

La armonización, además de proporcionar un beneficio económico al reducir o evitar duplicidad en las pruebas realizadas durante la investigación y desarrollo permite eliminar retrasos innecesarios en el desarrollo global y la disponibilidad de

nuevos medicamentos. Como se puede observar, el alcance de las actividades de armonización que lleva a cabo el ICH considera fundamentalmente los procesos de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos; no obstante la participación de observadores como Organización Mundial de la Salud, un organismo reconocido a nivel internacional, ha originado que las guías elaboradas por el ICH sean reconocidas y aplicadas como estándares dentro de países que no forman parte del ICH, como es el caso de las guías *Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (Buenas Prácticas de Fabricación para Principios Activos)* y la serie de guías para estudio de estabilidades (Q1A – Q1F).

Debido al uso extendido de las guías ICH, los fabricantes de medicamentos, incluidos aquellos que no serán comercializados dentro de la Unión Europea, Japón o Estados Unidos, se ven beneficiados ya que la información a preparar para obtener la autorización para comercializar el medicamento se reduce y en forma adicional, existe la posibilidad de emplear la misma información para un sometimiento en los países integrantes del ICH sin necesidad de emplear recursos adicionales.

4.3. Actividades del ICH en el proceso de armonización.

Durante las primeras reuniones del ICH se decidió que los temas seleccionados para el proceso de armonización serían divididos en Seguridad, Calidad y Eficacia para reflejar los tres criterios que conforman las bases para la aprobación y autorización de nuevos medicamentos. El comité ejecutivo del ICH dio prioridad a la armonización de documentos en donde se observaban diferencias significativas entre los requerimientos regulatorios de las tres regiones: Estados Unidos, Japón y la Unión Europea, siendo la guía E3 Content and Format of Clinical Study Reports (Contenido y formato de los Reportes de Estudios Clínicos) la primer guía armonizada en donde se describe un solo formato para reportar los estudios clínicos necesarios para la sección clínica de una solicitud de registro de medicamento. Después de esta guía las actividades del ICH siguieron enfocadas en eliminar la redundancia y replicación en los procesos de desarrollo y revisión de

un medicamento de tal forma que, un solo conjunto de datos se generara para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento, así surgieron varias guías de aplicación internacional, por ejemplo la guía M4 The Common Technical Document – CTD (Documento técnico común).

El ICH ha tenido éxito con el proceso de armonización, inicialmente a través de la creación de guías y actualmente con el diseño del formato y contenido de las solicitudes de registro de medicamentos. En noviembre de 2000,⁴⁸ después de 10 años de haber iniciado con sus actividades, los integrantes de este organismo se reunieron para evaluar los resultados obtenidos, concluyendo que es necesario mantener las actividades de armonización para evitar la duplicación de esfuerzos innecesarios sin comprometer la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. También fueron establecidos los parámetros para identificar áreas con oportunidades de mejora respecto al proceso de armonización.

Como resultado de la evaluación arriba mencionada y con el propósito de complementar las BPF existentes con elementos de los sistemas de calidad modernos, entre los años 2005 y 2007 el Comité Internacional de Armonización, elaboró los borradores de las guías Q8, Q9 y Q10. Aunque las guías ICH Q8 *Pharmaceutical Development (Desarrollo Farmacéutico)* e ICH Q9 *Quality Risk Management (Administración del Riesgo Farmacéutico)* pueden emplearse en forma independiente, la correcta implementación de la guía ICH Q10 depende del adecuado establecimiento y entendimiento los conceptos e información contenidos en las tres guías.⁴⁹

⁴⁸ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (11 de Noviembre de 2000). *The Future of ICH - Revised 2000*. Recuperado el 18 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA347.pdf>

⁴⁹ JONECKIS, C. (29 de Agosto de 2006). *Implementing Quality Systems. GMP by The Sea*. Recuperado el 19 de Julio de 2010, del sitio web de Biologics Consulting Group, INC: http://www.bcg-usa.com/regulatory/docs/FDA_Presentations_Publications/SP8A06.pdf



Figura 4. Integración de las guías ICH Q8, Q9 y Q10.

A continuación se describe en forma general el contenido de la ICH Q8 Desarrollo Farmacéutico e ICH Q9 Administración del Riesgo Farmacéutico a fin de facilitar el entendimiento de la ICH Q10 Sistema de Calidad Farmacéutica descrito en el capítulo VI.

4.3.1. ICH Q8 Pharmaceutical Development (Desarrollo Farmacéutico).⁵⁰

El objetivo de esta guía es proporcionar orientación respecto al contenido de la Sección 3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Desarrollo Farmacéutico) del formato ICH M4 Common Technical Document (Documento Técnico Común). El formato M4 Common Technical Document es un formato que fue acordado por las agencias regulatorias de Estados Unidos, Japón y la Unión Europea con el objetivo de reducir el tiempo y recursos empleados en la preparación de sometimientos para el registro de productos de uso humano en estos países.⁵¹

⁵⁰ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (Agosto de 2009). *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8 (R2)*. Recuperado el 20 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>

⁵¹ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (18 de Agosto de 2008). *M4*

La intención del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad así como su proceso de fabricación para, en forma consistente, entregar un producto adecuado al uso proyectado, considerando que la calidad ya no debe ser analizada en el mismo, sino que debe construirse y asegurarse desde su diseño y los procesos relacionados.

a. Elementos del desarrollo farmacéutico.

i. Perfil de la calidad deseada del producto.

Es la base para el diseño del desarrollo del producto, para establecer el perfil, deben considerarse las características clínicas, vía de administración, forma farmacéutica, sistema contenedor – cierre, etc.

ii. Atributos críticos de calidad.

Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar en determinado límite, rango o distribución para asegurar la calidad deseada del producto.

iii. Evaluación del riesgo.

La evaluación del riesgo ayuda en la identificación de los atributos de los materiales y parámetros de proceso que tienen un impacto potencial en los atributos críticos de calidad. La evaluación del riesgo debe llevarse a cabo de acuerdo a la guía ICH Q9.

iv. Diseño espacial.

Uno de los conceptos de mayor impacto en la guía Q8, es el diseño espacial, el cual se define como la combinación multidimensional e interacción de variables de entrada (por ejemplo atributos de los materiales) y parámetros de proceso con las cuales se haya

demostrado que la calidad del medicamento se asegura. En la figura 5 se muestra un ejemplo de ilustración del diseño espacial.

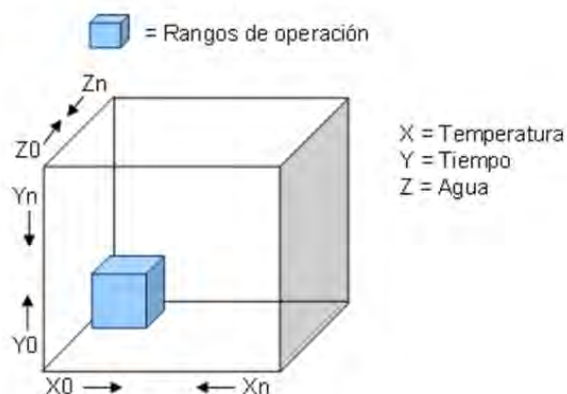


Figura 5. Ejemplo ilustrado del elemento Diseño espacial.⁵²

v. Estrategia de control.

Las estrategias de control sirven para asegurar que un producto se fabrica bajo los mismos estándares de calidad en forma consistente. Se debe determinar la forma en que los controles en los insumos, productos intermedios, sistemas contenedor-cierre y principios activos influyen en la calidad del producto final.

vi. Ciclo de Vida del Producto y mejora continua.

El desempeño del proceso debe ser monitoreado para asegurar que se comporta como se había anticipado de acuerdo al diseño espacial. Las etapas del Ciclo de Vida del Producto y mejora continua se describen en la guía ICH Q10.

La información y conocimiento obtenidos de los estudios del desarrollo farmacéutico proporcionan las bases científicas para el establecimiento del diseño espacial, especificaciones y controles dentro de la fabricación del medicamento.

⁵² ROBERT, J.-L. (s.f.). *Q8R: Pharmaceutical Development*. Recuperado el 21 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5333.pdf>

En forma adicional, la información obtenida del desarrollo farmacéutico puede funcionar también como la base de la administración de riesgos de calidad.

El desarrollo farmacéutico debe describir el conocimiento que establece que el tipo de forma farmacéutica y la formulación son adecuadas para el uso proyectado; para lo cual los aspectos mínimos que deben ser cubiertos están referidos a la determinación y estrategia de control de fármacos, excipientes, sistema contenedor-cierre.

En forma adicional, las compañías que someten información para la obtención del registro pueden elegir conducir estudios de desarrollo farmacéutico a fin de mejorar el conocimiento y el desempeño del producto con un rango mayor de atributos de materiales, opciones de proceso y parámetros del proceso. Estos estudios de desarrollo farmacéutico proporcionarían la oportunidad de tener flexibilidad regulatoria, es decir, pueden facilitar:

- Que las decisiones sean tomadas basadas en el riesgo.
- Mejoras en el proceso de fabricación dentro del diseño espacial incluido en el dossier sometido para autorización sin necesidad de una revisión adicional por parte de las autoridades.
- La reducción de sometimientos posteriores a la aprobación.
- Que el control de calidad se haga en tiempo real, lo cual lleva a una reducción de los análisis en el producto final para confirmar su calidad.

4.3.2. ICH Q9 Quality Risk Management (Administración del Riesgo Farmacéutico).⁵³

Los principios de administración del riesgo son ampliamente conocidos y empleados en diversas áreas de negocio como seguridad ocupacional, farmacovigilancia, finanzas, etc.; sin embargo, debido a que su aplicación en la

⁵³ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (9 de Noviembre de 2005). *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9*. Recuperado el 22 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>

Industria Farmacéutica como parte del sistema de calidad es muy limitada, el objetivo de esta guía es proporcionar una metodología sistemática para la identificación y control de riesgos observados durante el desarrollo y fabricación de medicamentos para asegurar el abastecimiento de medicamentos de alta calidad a los pacientes.

Partiendo de que el riesgo se define como la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la severidad de ese daño, y que la aplicación de la ICH Q9 debe concentrarse en la protección del paciente, la administración de riesgos de calidad se define como un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos a la calidad de un medicamento durante el Ciclo de Vida del Producto bajo los siguientes principios:

- La evaluación del riesgo debe estar fundamentada en el conocimiento científico y ligada a la protección del paciente, y
- El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación de la administración de riesgos de calidad debe ser proporcional al nivel del riesgo.

El modelo propuesto por la ICH Q9 para la administración de riesgos de calidad se muestra en la figura 6, aunque en la guía se establece que pueden ser empleados otros modelos similares.

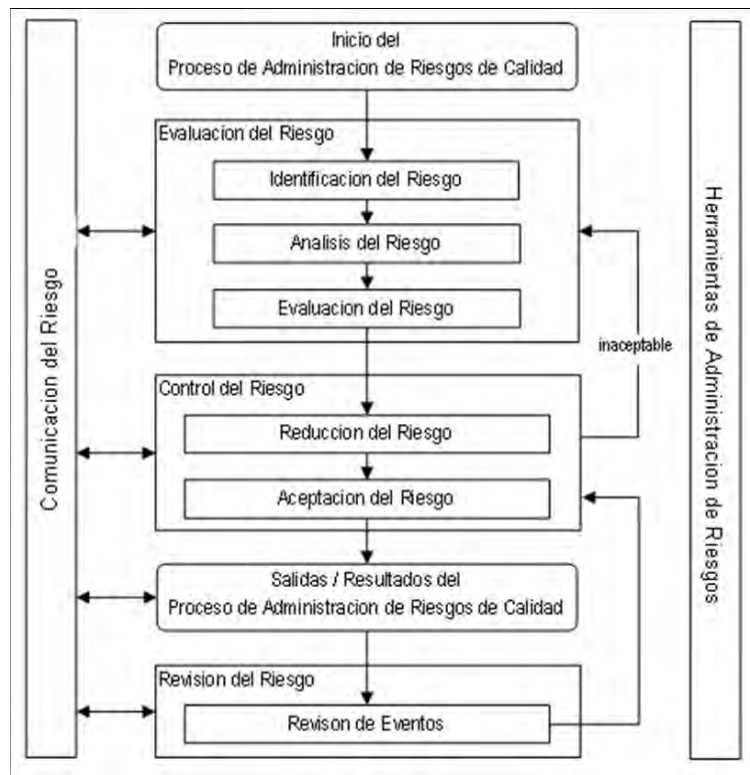


Figura 6. Visión general de un proceso de Administración de Riesgos de Calidad típico.

a. Proceso general de Administración de Riesgos de Calidad.

- i. Responsabilidades. Se recomienda que los procesos de administración de riesgos de calidad se lleven a cabo por grupos de trabajo interdisciplinarios en donde, además de incluir a los expertos de las áreas correspondientes se incluyan participantes que cuenten con el conocimiento relacionado al proceso de administración de riesgos farmacéuticos.
- ii. Inicio del proceso de administración de riesgos de calidad. La administración de riesgos de calidad debe incluir un proceso sistemático para coordinar, facilitar y mejorar las decisiones respecto al riesgo. Este proceso puede incluir los siguientes pasos:
 - Definición del problema o riesgo.

- Ensamble de la información de soporte o datos sobre el peligro potencial, daño o impacto en la salud relevante a la evaluación del riesgo.
- Identificación del líder y recursos críticos.
- Especificar tablas de tiempos, entregables y los niveles de decisión para el proceso de administración del riesgo.

iii. Evaluación del riesgo. La evaluación del riesgo consiste en la identificación de los peligros y el análisis y evaluación de los riesgos asociados como resultado de la exposición a peligros previamente identificados. Se recomienda hacer las siguientes tres preguntas para ayudar a identificar claramente los riesgos para evaluarlos a través de la herramienta para la administración del riesgo adecuada:

1. ¿Qué podría ir mal?
2. ¿Cuál es la probabilidad de que algo salga mal?
3. ¿Cuáles son las posibles consecuencias (severidad)?

El entregable de la evaluación del riesgo es un estimado en forma cuantitativa del riesgo o una descripción cualitativa del rango de riesgo. En caso de que la estimación del riesgo se haga en forma cuantitativa se emplean probabilidades numéricas. En caso de usar descripciones cualitativas se pueden emplear términos como “alto”, “medio” o “bajo”.

iv. Control del riesgo. El control de riesgo incluye tomar la decisión respecto a reducir y/o aceptar los riesgos identificados. El objetivo del control de riesgo es reducirlo hasta un nivel aceptable empleando un nivel de esfuerzo y recursos proporcional al estimado cualitativo o cuantitativo del mismo.

- v. Comunicación del riesgo. La comunicación del riesgo es compartir, en cualquier etapa del proceso de administración del riesgo, la información relacionada con éste y su correspondiente administración (identificación, control, comunicación y revisión) con el personal que toma las decisiones y otros interesados: dentro de la compañía, industria u organizaciones regulatorias.
 - vi. Revisión del riesgo. Los resultados del proceso de administración del riesgo deben ser revisados para considerar nuevo conocimiento o experiencias que puedan impactar las decisiones iniciales tomadas respecto a la aceptación de riesgos. La frecuencia de revisión debe basarse en el nivel de riesgo.
- b. Metodologías para la Administración de Riesgos.
- La Industria Farmacéutica y agencias reguladoras pueden evaluar y administrar los riesgos empleando herramientas reconocidas para la administración de riesgos o procedimientos internos. En la guía se mencionan algunas de las herramientas para la administración de riesgos más conocidas, sin embargo, para propósito de este trabajo se mencionan solamente las de mayor uso en la Industria Farmacéutica:
- i. Métodos básicos para facilitar la administración de riesgos.
- Algunas de las herramientas simples y comúnmente usadas para estructurar la administración de riesgos son los diagramas de flujo, listas de verificación, mapas de procesos y diagramas de causa y efecto (diagrama de pescado de Ishikawa).⁵⁴

⁵⁴ ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Basic Risk Management Facilitation Methods*. Recuperado el 22 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/04-1_QRM_ICH_Q9_BRFM_v5_files/frame.htm

ii. FMEA (Failure Mode Effects Analysis).

Esta herramienta resume las fallas posibles, factores que las causan, y sus efectos probables. Una vez que las fallas posibles han sido detectadas, la reducción del riesgo puede emplearse para eliminarlas, contenerlas, reducirlas o controlarlas. El FMEA puede usarse para priorizar riesgos y monitorear la efectividad de las actividades de control de riesgo.⁵⁵ Actualmente el FMEA es empleado bajo diferentes nombres o en su forma modificada. La técnica es esencialmente la misma para completar el análisis, pero los criterios involucrados son diferentes. En la Industria Farmacéutica el FMEA puede aplicarse a equipos e instalaciones y puede emplearse para analizar las operaciones de fabricación y sus efectos en el producto o proceso.⁵⁶

iii. Herramientas Estadísticas de Soporte.

Las herramientas estadísticas pueden facilitar la administración de los riesgos de calidad al proporcionar una evaluación de datos efectiva, ayudando a determinar la significancia del conjunto de datos, y facilitar la toma de decisiones. Entre las principales herramientas estadísticas empleadas en la Industria Farmacéutica se encuentran:⁵⁷

- Gráficas de control.
- Diseño de experimentos (DOE).
- Histogramas.
- Gráficas de Pareto.
- Análisis de capacidad de procesos.

⁵⁵ ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Failure Mode Effects Analysis (FMEA)*. Recuperado el 22 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/04-2_QRM_ICH_Q9_FMEA_v5_files/frame.htm

⁵⁶ REID, D. (Mayo de 2006). FMEA - Something Old, Something New. *Quality Progress*, 90-93.

⁵⁷ ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Supporting statistical tools*. Recuperado el 22 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/04-8_QRM_ICHQ9_Stat_v5_files/frame.htm

Las herramientas para la administración de riesgos de calidad pueden combinarse entre si para cuantificar los riesgos, determinar diferentes escenarios, estimar los parámetros empleados para estimar la probabilidad y frecuencia, etc.⁵⁸

c. Integración de la Administración de Riesgos de Calidad.

La administración de riesgos de calidad debe ser integrada a los procesos farmacéuticos existentes y documentados en forma adecuada, algunos ejemplos no limitativos de su aplicación son:

i. Integración de la Administración de Riesgos en la administración de la Calidad.⁵⁹

Defectos de Calidad – Para proporcionar las bases en la identificación, evaluación y comunicación del potencial impacto en la calidad de un defecto, quejas, tendencia, desviación, investigación, resultado fuera de especificación, etc. En forma adicional puede facilitar la comunicación del riesgo y determinar las acciones adecuadas para corregir defectos de producto significativos en conjunto con las autoridades.

Inspecciones o Auditorías de Calidad – Para definir el alcance y frecuencia de las auditorías, tanto internas como externas, tomando en cuenta factores como requerimientos legales existentes, complejidad del sitio, resultados de inspecciones previas, cambios mayores a procesos, instalaciones o equipos, etc.

Revisiones periódicas – Para seleccionar, evaluar e interpretar los resultados de las tendencias observadas en las revisiones de calidad del producto.

⁵⁸ ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). Combination of tools. Recuperado el 23 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/04-9_QRM_ICHQ9-Combi_v5_files7frame.htm

⁵⁹ ICH Q9 EWG Members. (Julio de 2006). *Integrated Quality Management*. Recuperado el 22 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/05-1_QRM_ICHQ9_Applications_QM_v5_files/frame.htm

Administración de cambios – Para evaluar el impacto de los cambios en el producto final, determinar las acciones apropiadas que preceden la implementación de un cambio tales como la (re)calificación, (re)validación o comunicación a las autoridades correspondientes.

- ii. Integración de la Administración de Riesgos en la durante los procesos de fabricación.

Inspección y actividades de evaluación – Como auxiliar en la definición de la asignación de recursos en la planeación del muestreo y frecuencia, evaluación del impacto de defectos de calidad, observaciones de inspecciones.⁶⁰

- iii. Integración de la Administración de Riesgos en el Desarrollo del producto.

Para mejorar el conocimiento del desempeño del producto con una amplia variedad de atributos de los materiales; para evaluar los parámetros críticos de materias primas, solventes, principios activos, excipientes y materiales de acondicionamiento; para establecer correctas especificaciones, identificar parámetros críticos y establecer controles de fabricación.⁶¹

- iv. Integración de la Administración de Riesgos para Instalaciones, Equipos y Servicios.

Para determinar los conceptos de zonificación, los servicios adecuados (agua, aire comprimido), frecuencias adecuadas de los mantenimientos preventivos para equipos, para determinar los

⁶⁰ ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Regulatory operations*. Inspection and assessment activities. Recuperado el 23 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/05-3_QRM_ICHQ9_Applications_Dev_v5_files/frame.htm

⁶¹ ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Development*. Recuperado el 23 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/05-3_QRM_ICHQ9_Applications_Dev_v5_files/frame.htm

materiales para equipos y contenedores (selección del grado de acero inoxidable, lubricantes, etc.).⁶²

d. Beneficios del sistema de administración de riesgos.

Las compañías farmacéuticas han observado beneficios derivados de la implementación de los principios de la ICH Q9, por ejemplo.⁶³

- i. Procesos de toma de decisiones. Los procesos de toma de decisiones se mejoran ya que la administración de riesgos permite identificar los aspectos de mayor beneficio para los pacientes considerando aspectos científicos por lo que se reduce subjetividad.
- ii. Uso de recursos. Como resultado de la cuantificación del riesgo se pueden priorizar los esfuerzos.
- iii. Comunicación. Favorece el trabajo en equipo, el entendimiento y el conocimiento de los procesos se incrementa.
- iv. Enfoque preventivo. Promueve el control proactivo de riesgos, se observa transferencia del conocimiento debido al enfoque de trabajo en equipo.

⁶² ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Facilities, equipment and utilities*. Recuperado el 23 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/05-4_QRM_ICHQ9_Applications_Facv5_files/frame.htm

⁶³ COOK, G. (4 de Diciembre de 2008). *ICH Q9 Quality Risk Management - An Industry Perspective*. Recuperado el 23 de Julio de 2010, del sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5074.pdf>

5. CAPÍTULO V. SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA

5.1. Antecedentes.

Durante la revolución industrial y la producción de artículos en serie, al no contar con un operador dedicado a la fabricación de un artículo en forma manual, fue necesario introducir en las fábricas controles para atender la calidad de los productos fabricados en forma masiva.⁶⁴

A partir de ese momento y hasta 1960, la calidad de los productos dependía únicamente del control de calidad. El producto era revisado contra sus especificaciones al final de la línea de producción para determinar si era o no apto para su uso. Cuando se detectan fallas en este tipo de inspección los costos de calidad son altos, debido a que la transformación de las materias primas en el producto final ya se encuentra concluida pero en muchos otros casos el proceso de verificación se encontraba deficiente.

A principios de los años 1970 surgen dos conceptos importantes: las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos (BPFs) y el Aseguramiento de la Calidad.

Las Buenas Prácticas de Fabricación fueron la respuesta de las agencias regulatorias a más de 10,000 casos de deformidades en niños provocadas por el uso de la talidomida con el fin de proporcionar medicamentos seguros y efectivos a la población.⁶⁵

⁶⁴ GUTIÉRREZ, M. (2006). Principales etapas del desarrollo histórico del movimiento hacia la calidad. En M. GUTIÉRREZ, *Administrar para la calidad. Conceptos administrativos del Control Total de la Calidad* (págs. 25-39). México: Editorial LIMUSA S.A. de C.V.

⁶⁵ IMMEL, B. (2000). A Brief History of the GMPs. The Power of Storytelling. *Biopharm magazine*, 13 (8), 26-36.

El concepto de Aseguramiento de la Calidad trajo consigo los procedimientos escritos, el enfoque en el proceso de producción y la prevención de defectos usando controles en proceso; sin embargo, la calidad seguía perteneciendo al departamento de Aseguramiento de la Calidad.⁶⁶

Entre 1990 y el 2000 se establecieron varios sistemas de calidad en donde se empieza a desarrollar el concepto de cultura de la calidad y la mejora continua como la ISO 9000, ISO 9001, ISO 14000, la guía GMP de la Unión Europea, la ICH Q7, la guía GMP farmacéutica de la FDA, la ISO 17025 y la ISO 13485 para dispositivos médicos.

En junio del 2008, el Comité Internacional de Armonización publicó y recomendó a las tres regiones (Japón, Unión Europea y Estados Unidos de América) la implementación de la guía final *Q10 Pharmaceutical Quality System (Sistema de Calidad Farmacéutica)*, en donde se encuentran recomendaciones para el establecimiento de un sistema de calidad adaptado a las necesidades y requerimientos específicos de la Industria Farmacéutica. A continuación se describen las medidas tomadas por la EMA y la FDA agencias regulatorias de la Unión Europea y los Estados Unidos de América respectivamente, para integrar la guía Q10 a las BPFs existentes en cada país.

5.1.1. Propuesta de la EMA.

Debido a que la implementación de la ICH Q10 es de carácter voluntario, la EMA se está preparando para incluir esta guía como un anexo a las Buenas Prácticas de Fabricación de la Unión Europea; sin embargo, debido a la naturaleza de los dos documentos es posible crear confusión entre los fabricantes de medicamentos⁶⁷ La confusión podría originarse en la terminología empleada o en la interpretación de los documentos para diferenciar los puntos que son voluntarios

⁶⁶ GOUGH, P. (03 de Abril de 2008). *ICH Q8, 9 & 10 the History and Overview*. Recuperado el 26 de Julio de 2010, del sitio web de Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: <http://www.rpsgb.org.uk/pdf/qpsymp080403PG.pdf>

⁶⁷ MOY, A. (2009). EMEA and FDA Approaches on the ICH Q10 on Pharmaceutical Quality System. *Pharma Times*, 41 (8), 15-18.

de los que son obligatorios, de tal forma que a fin de facilitar la interpretación, la EMA está trabajando en la revisión de tres capítulos de las BPFs europeas:

- Capítulo 1 – Quality Management (Administración de la Calidad).
- Capítulo 2 – Personnel (Personal).
- Capítulo 7 – Contract Manufacture and Analysis (Servicios de fabricación y análisis contratados).

En noviembre de 2009 la revisión del capítulo 1 fue concluida resultando en cambios que pueden ser observados desde el título, que cambia de “Quality Management” (Administración de la Calidad) a “Quality Management System” (Sistema de Administración de la Calidad) para enfatizar que los requerimientos BPFs ahora buscan la prueba detallada de un sistema para el establecimiento, mantenimiento y desarrollo de un Sistema de Administración de la Calidad. Las siguientes secciones fueron incluidas:

- Sistema de Administración de la Calidad.
- Desempeño del proceso y Sistema para el Monitoreo de la Calidad del Producto así como Revisión de la Calidad del Producto.
- Administración de las actividades contratadas y materiales comprados.
- Administración de la revisión del Sistema de Administración de la Calidad.
- Monitoreo de los factores internos y externos que impactan al Sistema de Administración de la Calidad.
- Salidas de la administración de la revisión y monitoreo.

En forma adicional, varios pasajes del Capítulo I fueron expresados en términos más concretos; tal es el caso de la “mejora continua”, el cual plantea mayores retos en el ámbito farmacéutico debido a las regulaciones relacionadas con la pre-aprobación y cambios o variaciones. También se observa énfasis en la responsabilidad de la alta gerencia y la existencia de un manual de calidad, justo como en los elementos de la ISO 9001, aunque la certificación de acuerdo a la ISO 9001 continúa sin ser relevante para las compañías farmacéuticas.

El sistema de acciones correctivas y preventivas (CAPA) se define en forma detallada, incorporando los conceptos de la ICH Q9 *Quality Risk Management*. (*Administración de Riesgos de Calidad*).

En enero del 2010, la European Compliance Academy (ECA), realizó una encuesta entre sus miembros con el objetivo de evaluar el impacto de estos cambios: el 42% de los encuestados contestó que el total de cambios propuestos o una gran mayoría ya se encontraban implementados como parte de su sistema de calidad.⁶⁸

5.1.2. Guía para la Industria FDA. Q10 Sistema de Calidad Farmacéutica.

En abril del 2009, la FDA publicó la guía final para implementar la ICH Q10. La intención es ayudar a los fabricantes de medicamentos a construir la calidad del producto en el Ciclo de Vida del Producto. Debido a que las BPFs de los Estados Unidos de Norteamérica no consideran todas las etapas del Ciclo de Vida del Producto indicadas en la ICH Q10, la FDA alienta a las compañías farmacéuticas a construir un sistema de calidad apropiado y a emplear los enfoques fundamentados en la ciencia y la administración de riesgos en cada una de las etapas del Ciclo de Vida del Producto.⁶⁹

5.1.3. Implementación de la ICH Q10 en Japón.

La ICH Q10 fue adoptada por el MLHW el 19 de Febrero del 2010, con la notificación No. 0219-1, bajo algunos criterios adicionales. Bajo el ambiente japonés, cualquier requerimiento descrito en la ICH Q10 que no se encuentre descrito en sus Buenas Prácticas de Fabricación y las Buenas Prácticas de Calidad (GQP, por sus siglas en ingles) es opcional.

⁶⁸ SCHEIDEGGER, D. (02 de Junio de 2010). Outcome of the survey to the new EU GMP-Guideline Chapter 1. *GMP News*. (E. C. (ECA), Ed.) Heidelberg, Germany.

⁶⁹ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (7 de Abril de 2009). Q10 *Pharmaceutical Quality System*. Recuperado el 8 de Mayo de 2010, del sitio web de Food and Drug Administration (FDA): <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073517.pdf>

Cabe mencionar que en el caso de Japón, muchas de las expectativas descritas en la ICH Q10 ya se encuentran cubiertas en sus BPFs y GQP; los cuatro elementos del Sistema de Calidad Farmacéutica se encuentran en la PAL, BPFs y GQP, mientras que el concepto de mejora continua no se encuentra descrito en estas regulaciones.⁷⁰

5.2. ICH Q10 Sistema de Calidad Farmacéutica (SCF).

5.2.1. Sistema de Administración de la Calidad Farmacéutica.

El glosario de la ICH Q10 define al SCF como un “sistema de administración para dirigir y controlar a una compañía farmacéutica respecto a la calidad”.

El SCF describe una serie de políticas, procesos y procedimientos requeridos para el diseño (investigación no-clínica y clínica) y la realización (actividades de desarrollo, fabricación, distribución y post mercadeo) de cambios en la Industria Farmacéutica que emplean principios fundamentados en la ciencia y administración de riesgos y planteamientos relacionados con la calidad del producto (Q8 y Q9) en cada etapa del Ciclo de Vida del Producto. Esto a su vez promueve la mejora continua para satisfacer las necesidades de los clientes y mejorar el desempeño del negocio.⁷¹

En la introducción de esta guía queda claramente establecido que no es el objetivo de la guía crear expectativas adicionales a las BPFs de Medicamentos aplicables, por lo que en caso de no estar formalmente requeridos por la regulación de cada país, los puntos establecidos mantendrán un carácter de opcional. En ese sentido la integración del Sistema de Calidad Farmacéutica con Buenas Prácticas de

⁷⁰ HIMAYA, Y. (4 de Diciembre de 2008). *Implementation of 2005 Pharmaceutical Affairs Law and ICH Q8-Q10 in Japan*. Recuperado el 09 de Mayo de 2010, del sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5070.pdf>

⁷¹ POGÁNY, J. (2008). International Harmonization. ICH Pharmaceutical Quality system Q10. *WHO Drug Information*, 22 (3), 177-181.

Fabricación cumple con la prueba ACID, que es empleada para evaluar en forma parcial el desarrollo e implementación de un sistema de calidad.⁷²

- Evita la duplicidad de sistemas de documentación y esfuerzos.
- Tiene sistemas cohesivos (elementos del SCF), que son lógicos y de comprensión mutua entre ambos sistemas (BPFs y SCF).
- Hace que las diferencias existentes sean transparentes al usuario dado su carácter de guía voluntaria.
- Cuenta con procesos dinámicos caracterizados por la actividad, progreso y transición.

En la figura 7, se presentan las principales características del modelo del Sistema de Calidad Farmacéutica. Como se puede observar cubre todas las etapas del ciclo de vida de producto, complementando las BPFs existentes, las cuales también aplican para la fabricación de productos para investigación. Las responsabilidades de la gerencia, elementos SCF y sus facilitadores deben aplicarse durante todo el Ciclo de Vida del Producto.⁷³

⁷² SHIPLEY, D. (Julio de 2003). Multiple Choice, What's the best quality system? - ISO 9000 Makes Integrated Systems User Friendly. *Quality Progress*, 26-28.

⁷³ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (4 de Junio de 2008). Annex 2. Diagram of the ICH Q10 Pharmaceutical Quality System Model. *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10*. Brussels, Belgium.

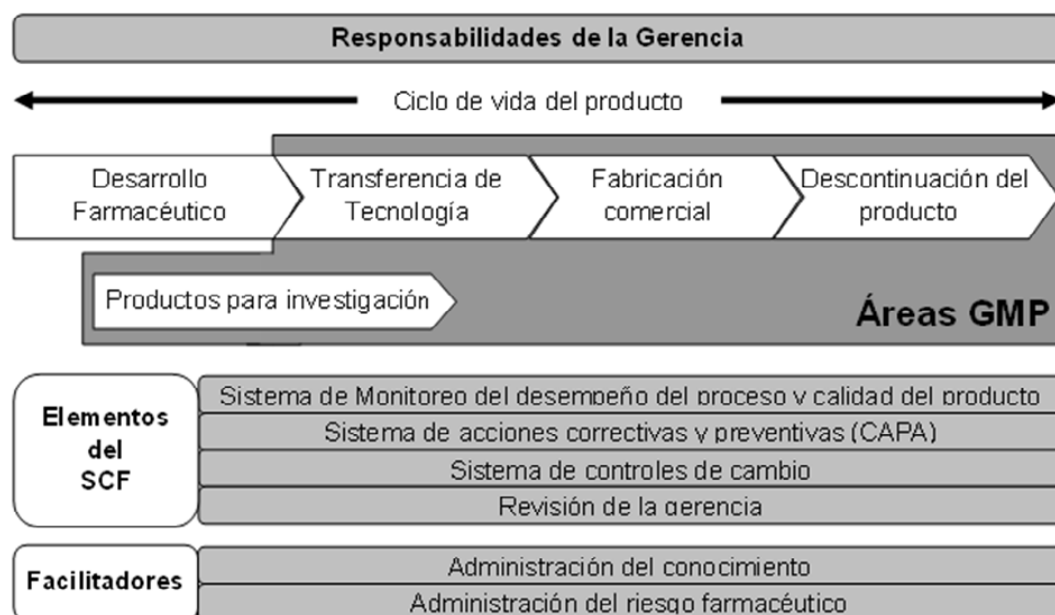


Figura 7. Diagrama modificado del Modelo ICH Q10 Sistema de Calidad Farmacéutica.⁷⁴

A continuación se describen con mayor detalle las características ilustradas en el diagrama.

a. Alcance.

La ICH Q10 aplica a los sistemas que apoyan el desarrollo y la manufactura de sustancias activas (Ej. principios activos) y medicamentos, incluyendo productos biotecnológicos y tecnológicos, a través del Ciclo de Vida del Producto. El ciclo de vida de productos de la guía, considera cuatro etapas:

- i. Desarrollo farmacéutico.
- ii. Transferencia de tecnología.
- iii. Fabricación comercial.

⁷⁴ (MOY, 2009)

iv. Descontinuación del producto.

Cada etapa del Ciclo de Vida del Producto contiene actividades técnicas aplicables a productos nuevos y productos existentes.

Tabla 4. Etapas y actividades del Ciclo de Vida del Producto.

Etapa	Actividades Técnicas
1. Desarrollo Farmacéutico	– Desarrollo de Sustancias activas. – Desarrollo de formulaciones (incluyendo el sistema de contenedor / cierre). – Fabricación de productos para investigación. – Desarrollo del sistema de liberación (cuando sea relevante). – Desarrollo de métodos analíticos.
2. Transferencia de tecnología	– Transferencia de nuevos producto en desarrollo a través de la fabricación. – Transferencias entre sitios de manufactura o análisis para productos comercializados.
3. Fabricación comercial	– Adquisición y control de materiales. – Instalaciones, servicios y equipos. – Producción (incluyendo acondicionamiento y etiquetado). – Control de calidad y aseguramiento de la calidad – Liberación al mercado. – Almacenamiento. – Distribución (excluyendo actividades de otros involucrados).

Etapa	Actividades Técnicas
4. Descontinuación del producto	– Retención de documentación. – Muestras de Retención. – Continuidad en la evaluación y reporte de productos.

b. Objetivos de la ICH Q10.

La implementación de la guía Q10 debe tener como resultados el logro de tres principales objetivos que complementan o son promovidos por requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación:

i. Alcanzar la realización del producto.

Establecer, implementar y mantener un sistema que permita la entrega de productos con los atributos de calidad adecuados para satisfacer las necesidades de los pacientes, profesionales en el cuidado de la salud, autoridades regulatorias y clientes internos y externos.

ii. Establecer y mantener un estado de control.

Desarrollar y emplear adecuadamente monitoreos efectivos y sistemas de control para el desempeño del proceso y calidad del producto, de tal forma que se proporcione certeza de la adecuación y capacidad de los procesos. La administración de riesgos de calidad puede ser útil para identificar los monitoreos y sistemas de control.

iii. Facilitar la mejora continua.

Identificar e implementar mejoras en la calidad del producto apropiadas, mejoras en el proceso, reducción de la variabilidad, innovación y mejoras en el Sistema de Calidad Farmacéutica de tal forma que se incremente la habilidad del fabricante para cumplir con su propia calidad en forma consistente. La administración de riesgos

de calidad puede ser útil para identificar y priorizar áreas para la mejora continua.

c. Facilitadores: Administración del Conocimiento y Administración de Riesgos de Calidad.

Los facilitadores son herramientas o procesos que proporcionan los medios para alcanzar los objetivos.⁷⁵ En la ICH Q10 se mencionan dos facilitadores a fin que servirán en la implementación del SCF:

i. Administración del Conocimiento.

El conocimiento del producto y proceso deben ser administrados desde el desarrollo hasta la vida comercial del producto, incluyendo la discontinuación del producto.

La administración del conocimiento es un alcance sistemático para la adquisición, análisis, almacenamiento y diseminación de la información relacionada con el producto, procesos de manufactura y componentes.

La administración y transferencia del conocimiento son aspectos importantes para la ICH Q10. Aunque estos conceptos tomaron importancia mundial desde el año 2000, la Industria Farmacéutica no se encuentra del todo relacionada con ellos ya que las BPFs no se hacen mucha referencia a ellos; no obstante son críticos para el éxito de las compañías.⁷⁶ Existen principalmente dos corrientes respecto a la administración del conocimiento, la japonesa y la de occidente (representada principalmente por Estados Unidos). Las principales diferencias entre estas corrientes residen primordialmente en:

⁷⁵ MORÉNAS, J. (5 de Diciembre de 2008). *Implementation group Q8, Q9 and Q10*. Recuperado el 23 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: <http://ich.org/LOB/media/MEDIA5068.pdf>

⁷⁶ DRAKULICH, A. (2008). All Roads now lead to Quality Systems. *Pharmaceutical Technology*, 32 (8), 42-47.

- La forma en la que el conocimiento es visto: en Japón el conocimiento no es visto solamente como información que puede almacenarse en una computadora; involucra también emociones, valores y presentimientos (conocimiento tácito).
- Lo que hacen las compañías con el conocimiento: las compañías no solo “administran” el conocimiento, también lo “crean”.
- Quienes son los jugadores clave: todo el personal en la organización está involucrado en la creación de conocimiento organizacional, sirviendo los mandos medios como ingenieros clave del conocimiento.⁷⁷

En la elaboración de la ICH Q10 y revisión de las preguntas de la industria respecto a la administración del conocimiento, la agencia regulatoria japonesa MHLW ha hecho aportaciones significativas al tema⁷⁸, por lo que deberá considerarse el enfoque japonés en este punto.

La transferencia del conocimiento tácito, significa que las personas deben conocerse lo suficiente para intercambiar conocimientos profundos. Por ejemplo, en Toyota, una compañía automotriz japonesa, este mecanismo se efectúa esencialmente a través de 10 formas que a continuación se mencionan:⁷⁹

1. Demostraciones tecnológicas por parte de los proveedores.
2. Análisis de los productos de la competencia.
3. Matrices de calidad y listas de verificación.

⁷⁷ MOREY, D., & MAYBURY, M. (2002). Reflection on Knowledge Management from Japan. En D. MOREY, & M. MAYBURY, *Knowledge Management. Classic and contemporary works* (Primera ed., pág. 184). United States of America: Massachussetts Institute of Technology.

⁷⁸ (PÓGANY, 2008)

⁷⁹ KEBLER, A. (29 de Enero de 2010). *La gestión del conocimiento: El arma letal del LPD*. Recuperado el 7 de Junio de 2010, del sitio web de Lean Product Development en Español: <http://leanproductdevelopment.eu/2010/01/la-gestion-del-conocimiento-el-arma-letal-del-lpd/>

4. Aprendizaje enfocado en la resolución de problemas.
5. Base de datos de conocimientos.
6. Eventos Hansei.
7. Conferencias a través de los responsables de los productos.
8. Equipos de “Revolución del Negocio”.
9. Matrices de competencia y gestión de carreras enfocada al aprendizaje.
10. Ingenieros residentes.

Las fuentes de donde se puede obtener conocimiento incluyen, pero no se encuentran limitadas a conocimientos previos, estudios de desarrollo farmacéutico, actividades de transferencia tecnológica, estudios de validación de procesos sobre el Ciclo de Vida del Producto, experiencia en la fabricación, innovación, mejora continua y actividades de administración de cambios.

ii. Administración de Riesgos de Calidad.

La administración de riesgos es parte integral de cualquier sistema de calidad efectivo. Propicia un enfoque proactivo en la identificación, evaluación científica y control de riesgos potenciales. También facilita la mejora continua del desempeño de los procesos y la calidad del medicamento a lo largo del Ciclo de Vida del Producto.

d. Consideraciones en el diseño y contenido.

- i. El diseño, organización y documentación del SCF debe estar bien estructurado y ser claro para facilitar el entendimiento común y su aplicación en forma consistente.

- ii. Los elementos de la ICH Q10 deben ser aplicados de tal forma que sean adecuados a cada una de las etapas del ciclo de vida de producto, reconociendo las diferentes metas y conocimientos disponibles para cada etapa.
- iii. El tamaño y complejidad de las actividades de la compañía deben ser consideradas para el desarrollo o modificación del SCF. El diseño debe incorporar también los principios de administración del riesgo aplicables.
- iv. El Sistema de Calidad Farmacéutica debe incluir los procesos adecuados, recursos y responsabilidades para proporcionar certeza de las actividades de calidad realizadas por externos y los materiales comprados.
- v. Las responsabilidades de la gerencia deben ser identificadas y documentadas para los siguientes elementos: monitoreo del desempeño del proceso y calidad del producto; acciones correctivas y preventivas; control de cambios y revisiones gerenciales.
- vi. Se deben incluir los siguientes elementos como parte de la estructura del SCF: monitoreo de desempeño del proceso y calidad del producto, acciones correctivas y preventivas, administración de cambios y revisión de la gerencia.
- vii. Los indicadores del desempeño deben ser identificados y empleados para monitorear la efectividad de los procesos.

e. Manual de Calidad.

Se debe elaborar un manual de calidad o documento equivalente, en donde se integre la descripción del Sistema de Calidad Farmacéutica. La descripción debe incluir:

- i. La Política de Calidad.
- ii. El alcance del Sistema de Calidad Farmacéutica.
- iii. Identificación de los procesos de calidad, así como sus secuencias, relaciones e interdependencias. Los mapas de proceso y diagramas de flujo pueden ser herramientas útiles para facilitar la descripción de los procesos del Sistema de Calidad Farmacéutica en forma visual.
- iv. Las responsabilidades de la gerencia respecto al Sistema de Calidad Farmacéutica.

5.2.2. Responsabilidades de la gerencia.

En la guía se identifica al liderazgo como una habilidad fundamental para establecer y mantener el compromiso de toda la compañía hacia la calidad y para el buen funcionamiento del Sistema de Calidad Farmacéutica.

a. Compromiso de la gerencia.

La alta gerencia es la responsable última de asegurar el establecimiento de un SCF efectivo para alcanzar los objetivos de calidad, y que los roles, responsabilidades y autoridades se encuentran definidos, comunicados e implementados en toda la compañía. Para lograr esto la gerencia debe:

- i. Participar en el diseño, implementación, monitoreo y mantenimiento del SCF.

- ii. Demostrar fuerte y suficiente apoyo al Sistema de Calidad Farmacéutica y asegurar su implementación en la organización.
- iii. Asegurar que la comunicación efectiva y oportuna, así como la existencia de un proceso de escalamiento para llevar los problemas de calidad a los niveles de gerenciales apropiados.
- iv. Definir roles individuales y colectivos, responsabilidades, autoridades y la forma en la que estos se encuentran inter-relacionados en todas las unidades organizacionales. Asegurar que estas interacciones están comunicadas y entendidas en todos los niveles de la organización. Se requiere de una estructura de calidad independiente con autoridad para llevar a cabo algunas responsabilidades del Sistema de Calidad Farmacéutica.
- v. Realizar revisiones periódicas del desempeño del proceso y calidad del producto, así como del Sistema de Calidad Farmacéutica.
- vi. Promover la mejora continua.
- vii. Comprometer los recursos necesarios.

b. Política de calidad.

- i. La alta gerencia debe establecer una política de calidad que describa las intenciones generales y dirección de la compañía en relación a la calidad.
- ii. La política de calidad debe incluir la expectativa de cumplir con los requisitos regulatorios aplicables y debe facilitar la mejora continua del Sistema de Calidad Farmacéutica.

- iii. La política de calidad debe ser comunicada y entendida por el personal a todos los niveles de la compañía.
- iv. La política de calidad debe ser revisada periódicamente para verificar su efectividad.

c. Planeación de la calidad.

- i. La alta gerencia debe asegurar que los objetivos de calidad para implementar la política de calidad se encuentran definidos y comunicados.
- ii. Los objetivos de calidad deben ser apoyados en todos los niveles relevantes de la compañía.
- iii. Los objetivos de calidad se deben encontrar alineados con la estrategia de la compañía y ser consistentes con la política de calidad.
- iv. La gerencia debe proporcionar los recursos apropiados y la capacitación para alcanzar los objetivos de calidad.
- v. Se deben establecer, monitorear y comunicar regularmente indicadores que permitan medir el progreso contra los objetivos de calidad.

d. Administración de recursos.

- i. La gerencia debe determinar y proporcionar suficientes recursos (humanos, financieros, materiales, instalaciones y equipo) para implementar y mantener el Sistema de Calidad Farmacéutica y continuamente mejorar su efectividad.

- ii. La gerencia debe asegurar que los recursos son apropiadamente aplicados a productos específicos, procesos o sitio.

e. Comunicación interna.

- i. La gerencia debe asegurar que los procesos de comunicación interna se encuentran establecidos y sean adecuados.
- ii. Los procesos de comunicación deben asegurar el flujo de información en forma apropiada entre todos los niveles de la compañía.
- iii. Los procesos de comunicación deben asegurar que los problemas relacionados con los productos o el Sistema de Calidad Farmacéutica se escalan en tiempo y forma.

f. Revisión de la gerencia.

- i. La alta gerencia debe ser responsable del gobierno del Sistema de Calidad Farmacéutica a través de su revisión para continuamente asegurar que es adecuado y efectivo.
- ii. La gerencia debe evaluar las conclusiones de revisiones periódicas del desempeño de los procesos, calidad del producto y del Sistema de Calidad Farmacéutica.

g. Manejo de actividades contratadas y materiales comprados.

El Sistema de Calidad Farmacéutica y las responsabilidades de la gerencia, se extienden también al control y revisión de cualquier actividad contratada y la calidad de materiales comprados. La compañía farmacéutica es la responsable última de asegurar que existen procesos implementados para

asegurar el control de las actividades contratadas y la calidad de los materiales comprados. Estos procesos deben incorporar la administración de riesgos de calidad e incluir:

- i. La evaluación previa a la contratación de operaciones o a la selección de proveedores de materiales, de su adecuación y competencia para llevar a cabo las actividades o proporcionar el material utilizando una cadena de abastecimiento definida (Ej. Auditorías, evaluaciones de materiales, calificación de proveedores).
 - ii. La definición de las responsabilidades de ambas partes y los procesos de comunicación de las actividades relacionadas con la calidad. Para actividades contratadas, esto debe ser incluido en un acuerdo entre el otorgante y el proveedor del material o servicio.
 - iii. Monitoreo y revisión del desempeño del proveedor del servicio o del material del proveedor, así como la identificación e implementación de cualquier mejora esencial.
 - iv. Monitoreo de ingredientes y materiales recibidos para asegurar que provienen de fuentes aprobadas empleando la cadena de suministro acordada.
- h. Manejo de cambios en la propiedad del producto.
- Cuando existan cambios en la propiedad de los productos (por ejemplo, compras de registro o adquisiciones), la gerencia debe considerar su complejidad y asegurar:
- i. La definición de las responsabilidades en curso para cada una de las compañías involucradas.

- ii. La transferencia de la información esencial.

5.2.3. Mejora continua del desempeño del proceso y calidad del producto.

En esta sección se describen las metas de cada una de las etapas del Ciclo de Vida del Producto y los cuatro elementos específicos del sistema calidad farmacéutico para alcanzar los objetivos de la ICH Q10. Estos puntos no replantean los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a las compañías.

a. Metas de las etapas del Ciclo de Vida del Producto.

i. Desarrollo Farmacéutico.

La meta de las actividades del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto junto con su proceso de manufactura para asegurar en forma consistente el uso proyectado del producto, el cumplimiento de las necesidades de los pacientes, profesionales de la salud, autoridades regulatorias y las necesidades de clientes internos. El enfoque del desarrollo farmacéutico se encuentra descrito en la ICH Q8. Los resultados de los estudios clínicos, se encuentran fuera del alcance de esta guía, pero son entradas para el desarrollo farmacéutico.

ii. Transferencia de Tecnología.

La meta de las actividades de la transferencia tecnológica es transferir un producto y el conocimiento del proceso entre el desarrollo y la manufactura, ya sea dentro de un sitio de manufactura o entre varios. Este conocimiento es la base de los procesos de manufactura, estrategia de control, alcance de la validación del proceso y mejora continua.

iii. Fabricación comercial.

La meta de las actividades de la fabricación comercial incluye el poder elaborar el producto, el establecimiento y mantenimiento de un estado de control y facilitar la mejora continua. El Sistema de Calidad Farmacéutica debe asegurar que la calidad deseada en el producto se consigue en forma rutinaria, se alcanza el desempeño óptimo del proceso, el conjunto de controles es adecuado, las oportunidades de mejora son identificadas y evaluadas, y el conocimiento se expande continuamente.

iv. Descontinuación del producto.

La meta de las actividades de descontinuación del producto es administrar la etapa terminal del Ciclo de Vida del Producto en forma efectiva. Para la descontinuación del producto, un alcance previamente definido debe ser empleado para administrar las actividades tales como retención de los documentos y muestras, evaluaciones continuas del producto (Ej. Manejo de quejas y estabilidades) y la forma de reporte de acuerdo con los requerimientos regulatorios.

b. Elementos del Sistema de Calidad Farmacéutica.

Los elementos descritos abajo pueden ser requeridos en por las diferentes Buenas Prácticas de Fabricación en diferentes países; sin embargo, el modelo de la Q10 intenta fortalecer estos elementos para promover en enfoque de ciclo de vida en la calidad del producto. Los elementos son:

- Monitoreo del desempeño del proceso y la calidad del producto.
- Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA, por sus siglas en ingles).
- Sistema de administración de cambios.
- Revisión de la gerencia del desempeño de los procesos y la calidad del producto.

Estos elementos deben ser aplicados de tal forma que sean apropiados para cada etapa del Ciclo de Vida del Producto, reconociendo las diferencias entre ellas y sus metas. A través del Ciclo de Vida del Producto, las compañías son motivadas a evaluar las oportunidades de innovación para mejorar la calidad del producto.

Cada elemento se encuentra acompañado de una tabla ejemplo su aplicación en las diferentes etapas del ciclo de vida de producto.

i. Monitoreo del Desempeño del Proceso y la Calidad del Producto.

Las compañías farmacéuticas deben planear y ejecutar un sistema de monitoreo del desempeño del proceso y la calidad del producto para asegurar que el estado de control se mantiene. Este sistema de monitoreo proporcionará certeza de la continua capacidad de los procesos y controles para fabricar un producto de una calidad deseada y de que las áreas de mejora continua son identificadas. El monitoreo debe:

- Hacer uso del análisis de riesgos de calidad para el establecimiento de las estrategias de control. Es posible incluir parámetros y atributos relacionados con el fármaco y los materiales involucrados en la fabricación del medicamento, componentes, instalaciones y condiciones de operación, controles en proceso, especificaciones de producto terminado, y los métodos asociados y la frecuencia de monitoreo y control. La estrategia de control debe facilitar la prealimentación y retroalimentación además de las acciones correctivas y preventivas adecuadas.
- Usar la administración de riesgos de calidad para establecer estrategias de control. Esto puede incluir parámetros y atributos relacionados con el fármaco y los materiales involucrados en la fabricación del medicamento, componentes, instalaciones y

condiciones de operación de los equipos, controles en proceso, especificaciones de producto terminado, y los métodos asociados y frecuencia de monitoreo y control. La estrategia de control debe facilitar en forma oportuna la retroalimentación o prealimentación y las acciones correctivas y preventivas apropiadas.

- Proporcionar las herramientas para medición y análisis de los parámetros y atributos identificados en la estrategia de control (Ej. Administración de datos y herramientas estadísticas).
- Analizar los parámetros y atributos identificados en la estrategia de control para verificar la continua operación dentro del estado de control.
- Identificar las fuentes de variación que pueden afectar el desempeño del proceso y la calidad del producto para considerarlas dentro de las actividades de mejora continua potencial o para reducir la variación del control.
- Incluir retroalimentación de la calidad del producto tanto de fuentes internas como externas (Ej. Quejas, rechazos de producto, no conformidades, recuperaciones de mercado, desviaciones, auditorías e inspecciones regulatorias y observaciones).
- Proporcionar el conocimiento para promover el entendimiento del proceso, enriquecer el diseño espacial y facilitar enfoques innovadores para la validación de procesos.

Tabla 5. Aplicación del sistema de Monitoreo del Desempeño del Proceso y la Calidad del Producto a través del Ciclo de Vida del Producto.

Etapa	Actividades Técnicas
1. Desarrollo Farmacéutico	El conocimiento generado del proceso y producto así como el monitoreo del desempeño del proceso y calidad del producto llevado a cabo durante el desarrollo puede ser empleado en el establecimiento de una estrategia de control de la fabricación.
2. Transferencia de tecnología	El monitoreo durante las actividades de escalamiento puede proporcionar una idea preliminar del desempeño del proceso y de su integración exitosa en la fabricación. El conocimiento obtenido durante las actividades de transferencia y escalamiento puede ser empleado para fortalecer la estrategia de control desarrollada.
3. Fabricación comercial	Un sistema bien definido para el monitoreo del desempeño del proceso y la calidad del producto debe ser aplicado para asegurar que la fabricación se lleva a cabo dentro del estado de control y para identificar áreas de mejora.
4. Descontinuación del producto	Una vez que la fabricación termina, las actividades de monitoreo como los análisis de estabilidad deben continuar hasta que sean concluidos. En caso de ser requerido, se debe asegurar la posibilidad de ejecutar acciones de mercado en caso de ser requeridas, por ejemplo recuperación del producto.

- ii. Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA, por sus siglas en inglés).

Tanto los estándares ISO 9000 como las Buenas Prácticas de Fabricación requieren a las compañías farmacéuticas contar con un

CAPA para implementar las acciones correctivas y preventivas que son el resultado de investigaciones de quejas, rechazos de producto, no conformidades, recuperaciones de producto del mercado, desviaciones, auditorías, inspecciones regulatorias, tendencias de los monitoreos del desempeño del proceso y la calidad del producto. Un enfoque estructurado del proceso de investigación debe usarse con el objetivo de determinar la causa raíz. El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación de la investigación debe ser proporcional al nivel de riesgo, en línea con la ICH Q9. La metodología del sistema CAPA debe llevar a mejoras del producto y proceso, promoviendo también su entendimiento.

Tabla 6. Aplicación del Sistema de Acciones Correctivas y Preventivas durante el Ciclo de Vida del Producto.

Etapa	Actividades Técnicas
1. Desarrollo Farmacéutico	Se explora la variabilidad del proceso o producto. La metodología CAPA es útil cuando las acciones correctivas y preventivas son incorporadas al proceso de diseño y desarrollo.
2. Transferencia de tecnología	Las CAPAs pueden ser empleadas como un sistema efectivo de retroalimentación, prealimentación y mejora continua.
3. Fabricación comercial	El sistema CAPA debe ser empleado y la efectividad de las acciones debe ser evaluada.
4. Descontinuación del producto	Las CAPAs deben continuar después de la descontinuación del producto. El impacto en el producto remanente en el mercado debe ser considerado así como otros productos que puedan estar afectados.

iii. Sistema de Administración de cambios.

La innovación, mejora continua, las salidas del monitoreo del desempeño del proceso y de la calidad del producto así como las CAPAs llevan al cambio. Para evaluar, aprobar e implementar estos cambios en forma adecuada, se debe contar con un sistema de administración de cambios efectivo.

El sistema de administración de cambios asegura que la mejora continua se lleva a cabo en tiempo y forma. Debe proporcionar, en un alto grado de confianza que no habrá consecuencias inesperadas del cambio.

El Sistema de Administración de Cambios debe incluir lo siguiente, de acuerdo a lo apropiado para cada etapa del Ciclo de Vida del Producto:

- La administración de los riesgos de calidad debe ser empleada para evaluar los cambios propuestos. El nivel de esfuerzo y formalidad de la evaluación debe ser de acuerdo al nivel de riesgo.
- Los cambios propuestos deben ser evaluados respecto a los registros autorizados, incluyendo el diseño espacial (si fue establecido) y/o el entendimiento del proceso y producto que ese momento se tenga. La evaluación debe considerar si el cambio solicitada tiene impacto en los registros y documentación autorizada por las agencias regulatorias de medicamentos de los países en donde se comercializa el producto.
- Los cambios propuestos deben ser evaluados por equipos de expertos con experiencia y conocimiento de las áreas relevantes a fin de asegurar que el cambio se encuentra justificado técnicamente. Se debe establecer un criterio de evaluación prospectiva para los cambios propuestos.

- Después de la implementación, una evaluación de los cambios debe llevarse a cabo para confirmar que los objetivos del cambio fueron alcanzados y que no hubo impacto negativo en la calidad del producto.

Tabla 7. Aplicación del Sistema de Administración de Cambios durante el Ciclo de Vida del Producto.

Etapa	Actividades Técnicas
1. Desarrollo Farmacéutico	El cambio es una parte inherente del desarrollo del proceso y debe ser documentado; la formalidad del proceso de administración del cambio debe ser consistente con la etapa de desarrollo farmacéutico.
2. Transferencia de tecnología	El sistema de administración de cambios debe proporcionar el manejo y documentación de los ajustes hechos al proceso durante las actividades de transferencia tecnológica.
3. Fabricación comercial	Un sistema de administración de cambios formal debe existir para la fabricación comercial. La vigilancia de la unidad de calidad debe proporcionar la seguridad de que las evaluaciones se encuentran fundamentadas en la ciencia y administración de riesgos.
4. Descontinuación del producto	Cualquier cambio que ocurra después de la descontinuación del producto debe manejarse a través de un sistema de administración de cambios apropiado.

- iv. Revisión de la gerencia del desempeño de los procesos y la calidad del producto.

La revisión de la gerencia debe proporcionar seguridad de que el desempeño del proceso y la calidad del producto se mantienen durante el Ciclo de Vida del Producto. Dependiendo del tamaño y

complejidad de la compañía, la revisión de la gerencia puede consistir de una serie de revisiones a diferentes niveles de administración y debe incluir una comunicación oportuna y efectiva, así como un proceso de escalamiento apropiado de los problemas de calidad hacia la alta gerencia.

El Sistema de Revisión General debe incluir:

- Los resultados de inspecciones regulatorias y sus observaciones, auditorías y otras evaluaciones, así como compromisos hechos con las agencias regulatorias.
- Revisiones periódicas de calidad, que pueden incluir la medición de la satisfacción del cliente a través de las quejas de mercado y recuperaciones del producto del mercado, las conclusiones del monitoreo del desempeño del proceso y de la calidad del producto y la efectividad de los cambios hechos al proceso y producto, incluyendo aquellos que son resultado de acciones correctivas y preventivas.
- Acciones de seguimiento derivadas de revisiones gerenciales previas.

El Sistema de Revisión Gerencial debe identificar acciones apropiadas como:

- Mejoras al proceso de fabricación y productos.
- Provisiones, capacitación y o reasignación de recursos.
- Captura y diseminación del conocimiento.

Tabla 8. Aplicación del proceso de Revisión de la Gerencia del Desempeño del Proceso y la Calidad del producto durante el Ciclo de Vida del Producto.

Etapas	Actividades Técnicas
1. Desarrollo Farmacéutico	Algunos aspectos del proceso de revisión de la gerencia pueden ser aplicados para asegurar la adecuación del producto y el proceso de diseño.
2. Transferencia de tecnología	Algunos aspectos de la revisión de la gerencia deben ser aplicados para asegurar que el producto desarrollado y los procesos pueden ser fabricados en escala comercial.
3. Fabricación comercial	La revisión de la gerencia debe existir como un sistema estructurado, de acuerdo a lo arriba descrito, y debe apoyar a la mejora continua.
4. Descontinuación del producto	La revisión general debe incluir aspectos como la revisión de los resultados de estabilidad y quejas de calidad del producto.

5.2.4. Mejora del Sistema de Calidad Farmacéutica.

A continuación se describen las actividades que deben llevarse a cabo para administrar y mejorar en forma continua el SCF.

a. Revisión de la gerencia del Sistema de Calidad Farmacéutica.

La gerencia debe tener un proceso formal para revisar el SCF periódicamente. Esta revisión debe incluir:

- i. Medición del cumplimiento de los objetivos.
- ii. Evaluación de los indicadores del desempeño que pueden ser empleados para monitorear la efectividad de los procesos de calidad, tales como:

- Quejas, desviaciones, CAPA y el proceso de administración de cambios.
 - Retroalimentación de las actividades contratadas en forma externa.
 - Auto-evaluaciones que incluyan evaluaciones de riesgos, tendencias y auditorías.
 - Evaluaciones externas tales como inspecciones regulatorias y sus observaciones y auditorías de los clientes.
- b. Monitoreo de factores externos e internos que pueden tener impacto en el Sistema de Calidad Farmacéutica.

Los factores monitoreados por la gerencia pueden incluir:

- i. Nuevas regulaciones, guías y problemas de calidad que puedan tener un impacto en el Sistema de Calidad Farmacéutica.
 - ii. Innovaciones que pueden fortalecer el Sistema de Calidad Farmacéutica.
 - iii. Cambios en el ambiente de negocios y objetivos.
 - iv. Cambios en la propiedad del producto.
- c. Salidas de la revisión y monitoreo de la gerencia.
- Pueden incluir:
- i. Mejoras al Sistema de Calidad Farmacéutica y sistemas relacionados.
 - ii. Revisión de la política y objetivos de calidad.

- iii. Documentación y comunicación oportuna y efectiva de los resultados de las revisiones de la gerencia y acciones tomadas, incluyendo el proceso de escalamiento de los problemas a la alta gerencia.

5.3. Implementación del Sistema de Calidad Farmacéutica.

5.3.1. Retos y oportunidades.

El proceso de implementación del SCF en los países que integran las tres regiones de la ICH: Estados Unidos de Norteamérica, Unión Europea y Japón, se encuentra actualmente en proceso. Se han observado ya los posibles beneficios de contar con un modelo estandarizado de un Sistema de Calidad Farmacéutica; sin embargo los beneficios tangibles solo podrán ser observados cuando el sistema sea totalmente implementado e interpretado en forma consistente en las tres regiones.

En forma general, la forma en la que la Industria Farmacéutica ha visualizado el proceso de implementación es a través de una serie de pasos que incluyen:⁸⁰

- La decisión de la compañía de implementar la Q10.
- Análisis para identificar elementos o procesos a implementar – generación de los planes correspondientes.
- Integración formal a través del SCF de los conceptos Calidad basada en el diseño, Administración de los riesgos de Calidad, Administración del Conocimiento y procesos del sistema de calidad.
- Evaluaciones internas para revisar los avances de la implementación.
- Solicitud de una inspección en el sitio de manufactura para evaluar la el SCF.
- Confirmación y documentación del estado de cumplimiento con la Q10.

⁸⁰ WILKINSON, N. (04 de Abril de 2008). *ICH Q10 - Delivering a Modern Effective Pharmaceutical Quality System*. Recuperado el 14 de Junio de 2010, del sitio web de Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: <http://www.rpsgb.org.uk/pdfs/qpsymp080403NW.pdf>

a. Retos.

- Uno de los principales retos que ha enfrentado la implementación de la ICH Q10 esta relacionado con varios de los conceptos descritos en la Q8, Q9 y Q10 tales como el diseño espacial, estrategias de control y la administración del conocimiento. Debido al creciente número de preguntas que ha recibido, la ICH ha publicado un documento de preguntas y respuestas⁸¹ con el objetivo de establecer puntos de acuerdo y un nivel de comprensión adecuado de los mismos.
- A fin de incrementar el beneficio de un Sistema de Calidad Farmacéutica armonizado, otro de los retos importantes es convencer a las regiones o países que no pertenecen a la ICH para que empleen esta guía.⁸²
- Puede existir confusión ente el alcance del Ciclo de Vida del Producto como esta descrito en la ICH Q10 y la forma en la que algunas Buenas Prácticas de Fabricación lo describen.

b. Oportunidades.

- El uso del análisis de riesgo por la industria y agencias regulatorias, por ejemplo en la planeación de las inspecciones y en la evaluación de defectos de calidad para evitar recuperaciones de producto del mercado innecesarias).
- Trabajar con agencias regulatorias adicionales diferentes a las de las tres regiones.

⁸¹ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (29 de Octubre de 2009). *Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10. Questions & Answers*. Recuperado el 15 de Junio de 2010, del sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5783.pdf>

⁸² MORÉNAS, J. (5 de Diciembre de 2008). *GCG Training Activities - Challenges and opportunities in implementing ICH Q8, Q9 and Q10*. Recuperado el 16 de Junio de 2010, del sitio web ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5068.pdf>

5.3.2. Factibilidad de implementación del modelo en la Industria Farmacéutica mexicana.

A la fecha existen varios modelos de sistemas de administración de la calidad aplicables a la Industria Farmacéutica. La guía ICH Q10 integra a la ISO 9001:2008 con las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos generales, con la particularidad de promover la mejora continua del proceso y de la calidad del producto a través del uso de conceptos relativamente nuevos como la administración de riesgos y calidad basada en el diseño.

Los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación descritos en la NOM-059-SSA1-2006 toman varios de sus elementos de la serie de estándares ISO 9000 y de las Buenas Prácticas de Fabricación sugeridas por la Organización Mundial de la Salud; de hecho en el contenido de la norma (punto 18) se indica que es parcialmente equivalente a los estándares internacionales antes descritos, es decir, algunos de los requerimientos opcionales de la ICH Q10 ya forman parte de los requerimientos locales para fabricantes de medicamentos comercializados en México.

En la tabla 9. se observa que existen algunos elementos adicionales a desarrollar en el caso de empresas farmacéuticas que no cuentan con la certificación ISO, estos son la política de calidad, mejora continua, revisión y compromiso de la gerencia.

Tabla 9. Correlación entre ISO Q10, ISO 9000:2000⁸³ y NOM-059-SSA1-2006.

Elemento de la Administración de la Calidad	ICH Q10	ISO 9000:2000	NOM-059-SSA1-2006
Política de calidad	Capítulo 2.2	Capítulo 5.3	-
Acciones Correctivas	Capítulo 3.2 ii	Capítulo 8.5.2	Capítulo 11
Acciones Preventivas	Capítulo 3.2 ii	Capítulo 8.5.3	Capítulo 11
Mejora Continua	Capítulo 4	Capítulo 8.5	-
Revisión gerencial	Capítulo 2.6	Capítulo 5.6	-
Compromiso de la Gerencia	Capítulo 2.1	Capítulo 5.1	-

Es importante mencionar que debido a que las guías ICH Q8 y Q9 están integradas con la Q10, también es necesario implementar los conceptos y enfoques ahí descritos. La lista de verificación abajo proporciona orientación a las empresas que deseen implementar el sistema.⁸⁴

Tabla 10. Lista de Verificación del avance en la implementación del Sistema de Calidad Farmacéutica.

1.	Administración de la Calidad.
a.	¿La compañía cuenta con una política de calidad? y ¿Los empleados de todos los niveles se encuentran familiarizados con ella?
b.	¿La política de calidad incluye la obligatoriedad de cumplir con los requerimientos regulatorios relevantes y promover la mejora continua?
c.	¿La compañía tiene un Manual de Calidad complementado con los requerimientos GMP relevantes?
d.	¿El Manual de Calidad define el alcance del Sistema de Calidad?

⁸³ IT Pharma Validation Europe. ICH Q10: *Quality Management Systems*. Disponible en: <http://www.ccs-inspired.com/articles-listing/67-ich-q10-quality-management-systems> IT PHARMA VALIDATION EUROPE. (s.f.). ICH Q10: *Quality Management Systems*. Recuperado el 16 de Junio de 2010, del sitio web de IT Pharma Validation Europe: <http://www.ccs-inspired.com/articles-listing/67-ich-q10-quality-management-systems>

⁸⁴ DRAKULICH, A. (2 de Agosto de 2008). *Pharmaceutical Quality Systems. Myth versus Reality: What does Q10 implementation really mean for company?* Recuperado el 16 de Junio de 2010, del sitio web de PharmTech.com: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=534713&sk=&date=%0A%09%09%09&pageID=2>

e.	El alcance incluye todo lo siguiente:
(1)	Desarrollo farmacéutico Si ☐ No ☐
(2)	Transferencia de tecnología Si ☐ No ☐
(3)	Fabricación Si ☐ No ☐
(4)	Descontinuación del producto Si ☐ No ☐
f.	¿El Manual de Calidad identifica los procesos del Sistema de Calidad, la forma en la que se encuentran relacionados, secuencia e interdependencias?
g.	¿Se encuentran claramente definidos los objetivos para el año entrante y fueron definidos los objetivos del año previo? ¿Cuáles fueron? Y, ¿Se cumplieron?
h.	¿Existen indicadores clave del desempeño que demuestran que los Objetivos de Calidad se cumplen (total o parcialmente)? si la respuesta es si, describirlos
2.	Responsabilidad de la Gerencia.
a.	¿Las responsabilidades de la Gerencia se encuentran claramente definidas en un documento aprobado?
b.	¿Se cuenta con evidencia de la participación de la Gerencia en el diseño, implementación y monitoreo del Sistema de Calidad?
c.	¿La Gerencia se encuentra involucrada en forma activa en la definición y comunicación de roles individuales y colectivos, responsabilidades y autoridades de todas las unidades organizacionales respecto al Sistema de Calidad Farmacéutica?
d.	¿Las interacciones entre los diferentes departamentos se encuentran definidas y entendidas?
e.	¿Existen recursos asignados en forma adecuada al Sistema de Calidad?
f.	¿Existe evidencia del apoyo activo de la Gerencia para el Sistema de

	Calidad?
g.	¿Existen procesos de comunicación oportuna y de escalamiento para elevar los problemas de calidad a los niveles gerenciales adecuados y resolver los problemas?
3.	Supervisión de actividades contratadas.
a.	¿La compañía cuenta con una política para la administración de las actividades contratadas y esta política identifica al responsable individual para cada tipo de actividad contratada?
b.	¿En la política se indica como requisito la elaboración de un contrato o acuerdo de calidad describiendo las responsabilidades de la parte que otorga y la parte que acepta el contrato?
c.	¿En la política se indica como requisito una auditoría al proveedor del servicio como una pre-condición para aceptar el contrato?
4.	Desempeño del proceso y sistema de monitoreo de la calidad del producto.
a.	¿La compañía cuenta con un plan escrito y sistema implementado para monitorear el desempeño del proceso y calidad del producto a fin de asegurar que el estado de control se mantiene? Proporcione una breve descripción.
b.	¿Se ha realizado un análisis de riesgo para definir la estrategia de control del producto en el caso de productos y procesos críticos? Si la respuesta es afirmativa, describir. Si la respuesta es negativa, ¿tiene la compañía un plan establecido para desarrollar este análisis?
c.	¿La estrategia de control asegura la retroalimentación y CAPA (acciones correctivas y preventivas) oportunas?
d.	¿Existen herramientas de administración de datos y estadísticas implementadas y empleadas para medir y analizar los parámetros identificados en la estrategia de control?
e.	¿La compañía identifica en forma rutinaria fuentes de variación que afectan el desempeño del proceso y la calidad del producto para permitir actividades de mejora continua a fin de reducir o controlar la variación del

	proceso y/o producto?
f.	¿La retroalimentación del sistema CAPA se emplea para la mejora continua y validaciones o verificaciones del proceso en curso?
5.	Sistema CAPA (acciones correctivas y acciones preventivas).
a.	¿La compañía cuenta con un sistema CAPA único para asegurar que se da seguimiento a cualquier incidente que requiere acciones correctivas y preventivas a través de soluciones efectivas?
b.	¿Cómo se mide la efectividad de las CAPAs? ¿En dónde se documenta?
c.	¿Las actividades CAPA se revisan regularmente con los empleados de la compañía? ¿La revisión se documenta?
d.	¿El sistema CAPA incluye al menos: investigaciones de quejas, rechazos de producto, no conformidades, recuperaciones de producto del mercado, desviaciones, auditorías, inspecciones regulatorias y observaciones, así como tendencias provenientes del monitoreo del desempeño del proceso y calidad del producto?
e.	¿Se realizan investigaciones para determinar la causa raíz cuando es necesario para prevenir la recurrencia de las actividades CAPA? ¿Qué porcentaje de actividades CAPA recurren? (revisar al menos los últimos dos años)
6.	Sistema de administración de cambios.
a.	¿La compañía cuenta con un sistema de administración de cambios establecido?
b.	¿El sistema de administración de cambios incluye un requerimiento de evaluación previa a la implementación de un cambio significativo? ¿Quién lo realiza/ revisa?
c.	¿Los cambios son evaluados respecto al diseño espacial? (Si el diseño espacial no ha sido definido, entonces, ¿los cambios son evaluados en el contexto del trabajo de desarrollo que fue realizado?)
d.	¿Se realizan experimentos piloto o a pequeña escala para evaluar el efecto potencial de los cambios?
e.	¿Existe un equipo definido para evaluar el efecto de los cambios? ¿Es

	multidisciplinario? ¿La evaluación se hace en forma oportuna y efectiva o existen varios cambios abiertos? (Revisar la información de los últimos dos años)
f.	¿Los cambios son evaluados respecto a el impacto regulatorio y se justifican técnicamente? ¿Se evalúa también el impacto en otros sistemas?
g.	¿Se cuenta con un sistema formal implementado para evaluar la efectividad de los cambios (o la falta de) después de su implementación?
7.	Revisión de la administración.
a.	¿Se cuenta con un procedimiento establecido para realizar la revisión por parte de la administración?
b.	¿Existe un procedimiento para la revisión de la administración?
c.	¿Se hacen en forma regular revisiones de la administración y estas incluyen la revisión de la implementación de las recomendaciones de la revisión previa?
d.	¿La revisión de la administración asegura que la calidad del producto se mantiene a través del Ciclo de Vida del Producto? (ejemplo. ¿Incluye actividades de desarrollo, transferencia de tecnología y cuando aplica la discontinuación del producto?
e.	¿La revisión de la administración incluye la revisión de observaciones de inspecciones regulatorias?
f.	¿La revisión de la administración incluye la medición de la satisfacción del cliente?; por ejemplo las quejas y recuperación de producto del mercado.
g.	¿La revisión de la administración incluye la revisión de los indicadores clave de desempeño?

6. CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

Es ampliamente reconocido que las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos representan un elemento crítico un Sistema de Calidad ya que, aunque actualmente no cubren todo el Ciclo de Vida del Producto, proporcionan los lineamientos mínimos para la fabricación y el control de los medicamentos, establecen los puntos esenciales del Sistema de Aseguramiento de la Calidad, requieren la existencia de un sistema de acciones correctivas y preventivas y definen las responsabilidades de la gerencia.

El ICH Q10 *Pharmaceutical Quality System (Sistema de Calidad Farmacéutica)* es un modelo internacional que complementa a las Buenas Prácticas de Fabricación e integra la aplicación de las guías ICH Q8 y Q9. Al ser un modelo basado en la serie de estándares de administración de la calidad ISO 9000 incorpora elementos de responsabilidades de la gerencia y mejora continua de los procesos y productos.

El SCF se encuentra actualmente armonizado entre las tres regiones que integran el ICH (Japón, Estados Unidos de Norteamérica y Unión Europea) aunque uno de los retos principales es buscar el reconocimiento y uso de esta guía en países que no forman parte del ICH, de tal manera que el conocimiento e implementación de este sistema en la Industria Farmacéutica mexicana facilitaría la exportación de los medicamentos fabricados localmente.

Una característica importante de la guía ICH Q10, es que promueve la mejora continua.

La mejora continua favorece entre otras cosas el abatimiento de los costos ya que los procesos en estado de control generaran productos de calidad; sin embargo,

este concepto hasta ahora ha sido difícil implementar en su totalidad en la Industria Farmacéutica debido a la complejidad que representa el sometimiento y aprobación de un cambio en la formulación, especificaciones de producto, controles del proceso especificaciones, etc. La aplicación del enfoque científico y análisis de riesgos descritos respectivamente en la ICH Q8 Pharmaceutical Development (Desarrollo Farmacéutico) e ICH Q9 Quality Risk Management (Administración de riesgos de calidad), fortalecerá los vínculos y el entendimiento común entre la industria y agencias regulatorias que al final beneficiarán a los pacientes, con el rápido acceso a nuevos medicamentos.

A fin de que la que los Laboratorios Farmacéuticos puedan gozar de los beneficios que ofrece el modelo del Sistema de Calidad Farmacéutica, se recomienda la publicación local de la guía ICH Q10 a través de la Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (CIPAM), encargada de la elaboración de guías para apoyar el cumplimiento de las BPFs en la Industria Farmacéutica.

7. CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA

1. AGRAWAL, M. (1999). Evolution of the Global Industry. En M. AGRAWAL, *Global competitiveness in the Pharmaceutical Industry. The effect of National Regulatory, Economic and Market Factors* (págs. 4-6). New York: Pharmaceutical Products Press.
2. BALLANCE, R. (1992). The World`s Pharmaceutical Industries: A Global Map. En R. BALLANCE, *The world's Pharmaceutical Industries. An International Perspective on Innovation, Competition and Policy*. (págs. 1-3). Edward Elgar Publications.
3. BONILLA, G., & CORTES, M. (Junio de 2010). Antecedentes del sector farmacéutico. *El impacto de la reexpresion de los estados financieros básicos en la industria farmacéutica* , 10-12. México, D.F, México: Instituto Politécnico Nacional. Escuela Superior de Comercio y Administración.
4. CALABRESE, R. (Marzo de 2008). *Finding Common Ground with ISO 9001 and FDA Good Manufacturing Practices*. Recuperado el 4 de Julio de 2010, de sitio web de QualityDigest: http://www.qualitydigest.com/mar08/articles/05_article.shtml
5. CALZADILLA, B. (30 de Marzo de 2006). *Normalización internacional y los países en desarrollo. ¿Qué es DEVCO?* Recuperado el 29 de Agosto de 2010, de sitio web de World Trade Organization: http://www.wto.org/spahish/tratop_s/tbt_s/program_uruguay06_s/s7_iso_calzadilla_s.ppt#460,4,Que es DEVCO?
6. CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. (s.f.). *Datos Económicos Agregados de la Industria Farmacéutica*. Recuperado el 08 de Julio de 2010, de sitio web de CANIFARMA: http://www.canifarma.og.mx/01_datosEco.html
7. COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS. (16 de Junio de 2009). *Atribuciones, funciones y características de la COFEPRIS*. Recuperado el 27 de Abril de 2010, de sitio web de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios: <http://cofepris.gob.mx/wb/cfp/atribuciones>
8. COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS. (s.f.). *Marco Jurídico*. Recuperado el 08 de Julio de 2010, de

- sitio web de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS): <http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/medicamentos>
9. COOK, G. (4 de Diciembre de 2008). *ICH Q9 Quality Risk Management - An Industry Perspective*. Recuperado el 23 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5074.pdf>
 10. DEPARTMENT OF TRADE AND INDUSTRY. (04 de Diciembre de 2000). *Quality Management Systems*. Recuperado el 19 de Junio de 2010, de sitio web de Businessballs.com: http://www.businessballs.com/dtiresources/quality_management_systems_QMS.pdf
 11. DRAKULICH, A. (2008). All Roads now lead to Quality Systems. *Pharmaceutical Technology* , 32 (8), 42-47.
 12. DRAKULICH, A. (2 de Agosto de 2008). *Pharmaceutical Quality Systems. Myth versus Reality: What does Q10 implementation really mean for company?* Recuperado el 16 de Junio de 2010, de sitio web de PharmTech.com: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=534713&sk=&date=&%0A%09%09%09&pageID=2>
 13. EUROPEAN COMMISSION. (15 de Junio de 2010). *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP Guidelines)*. Recuperado el 28 de Junio de 2010, de sitio web de European Commission, Public Health: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
 14. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (02 de Febrero de 2010). *Centers & Offices*. Recuperado el 29 de Abril de 2010, de sitio web de FDA U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>
 15. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (09 de Abril de 2009). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21 Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*. Recuperado el 27 de Junio de 2010, de sitio web de FDA U.S. Food and Drug Administration: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>
 16. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (01 de Abril de 2009). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Part 210 Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs, General*. Recuperado el 27 de Junio de 2010, de sitio web de FDA U.S. Food and Drug Administration: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cdrh/cfdocs/CFRSearch.cfm>

17. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (06 de Agosto de 2010). *Guidances (Drugs)*. Recuperado el 24 de Agosto de 2010, de sitio web de FDA U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

18. FRANCO, S. (20 de Noviembre de 2009). *Normalización*. Recuperado el 22 de Abril de 2010, de sitio web de Secretaría de Economía : http://www.economia.gob.mx/swb/es/economia/p_normalizacion

19. FRATTI, A., & SALETA, G. (Enero de 2006). *Naturaleza del Responsable Sanitario: el titular del registro de medicamentos*. Recuperado el 8 de Julio de 2010, de sitio web de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios: http://200.67.143.32:8444/revistared/portada2006enero/num4_art_2.htm

20. GIRAL, J., & GONZÁLEZ, S. (1978). La industria química en el mundo. En J. GIRAL, & S. GONZÁLEZ, *La Industria Química en México* (págs. 10-12). México: Editorial Redacta, S.A.

21. GOUGH, P. (03 de Abril de 2008). *ICH Q8, 9 & 10 the History and Overview*. Recuperado el 26 de Julio de 2010, de sitio web de Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: <http://www.rpsgb.org.uk/pdf/qpsymp080403PG.pdf>

22. GUPTA, P. (Julio de 2006). Beyond PDCA - A New Process Management Model. *Quality Progress* , 45-52.

23. GUTIÉRREZ, M. (2006). Principales etapas del desarrollo histórico del movimiento hacia la calidad. En M. GUTIÉRREZ, *Administrar para la calidad. Conceptos administrativos del Control Total de la Calidad* (págs. 25-39). México: Editorial LIMUSA S.A. de C.V.

24. HIMAYA, Y. (4 de Diciembre de 2008). *Implementation of 2005 Pharmaceutical Affairs Law and ICH Q8-Q10 in Japan*. Recuperado el 09 de Mayo de 2010, de sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5070.pdf>

25. HOYLE, D., & THOMPSON, J. (Febrero de 2001). ISO 9000:2000 - business as usual... or a real challenge? *ISO 9000 + ISO 14000 NEWS* , 11-16.

26. ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Basic Risk Management Facilitation Methods*. Recuperado el 22 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/04-1_QRM_ICH_Q9_BRFM_v5_files/frame.htm

27. ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Combination of tools*. Recuperado el 23 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/04-9_QRM_ICHQ9-Combi_v5_files7frame.htm
28. ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Development*. Recuperado el 23 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/05-3_QRM_ICHQ9_Applications_Dev_v5_files/frame.htm
29. ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Facilities, equipment and utilities*. Recuperado el 23 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/05-4_QRM_ICHQ9_Applications_Facv5_files/frame.htm
30. ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Failure Mode Effects Analysis (FMEA)*. Recuperado el 22 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/04-2_QRM_ICHQ9_FMEA_v5_files/frame.htm
31. ICH Q9 EWG Members. (Julio de 2006). *Integrated Quality Management*. Recuperado el 22 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/05-1_QRM_ICHQ9_Applications_QM_v5_files/frame.htm
32. ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Regulatory operations. Inspection and assessment activities*. Recuperado el 23 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/05-3_QRM_ICHQ9_Applications_Dev_v5_files/frame.htm
33. ICH Q9 EWG MEMBERS. (Julio de 2006). *Supporting statistical tools*. Recuperado el 22 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: http://stats.ich.org/Q9_Briefing_Pack/04-8_QRM_ICHQ9_Stat_v5_files/frame.htm
34. IMMEL, B. (2000). A Brief History of the GMPs. The Power of Storytelling. *Biopharm magazine* , 13 (8), 26-36.
35. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (4 de Junio de 2008). Annex 2. Diagram of the ICH Q10 Pharmaceutical Quality System Model. *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10* . Brussels, Belgium.

36. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (s.f.). *Formal ICH Procedure (Category 1)*. Recuperado el 16 de Mayo de 2010, de sitio web de ICH en el menú Process Harmonisation: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
37. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (s.f.). *History and Future of ICH. A brief History of ICH*. Recuperado el 14 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
38. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (10 de Noviembre de 2005). *ICH - Final Concept Paper Q10: Pharmaceutical Quality Systems*. Recuperado el 3 de Mayo de 2010, de sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3097.pdf>
39. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (Agosto de 2009). *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8 (R2)*. Recuperado el 20 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>
40. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (9 de Noviembre de 2005). *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9*. Recuperado el 22 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>
41. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (18 de Agosto de 2008). *M4 The Common Technical Document*. Recuperado el 20 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
42. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (13 de Agosto de 2010). *Quality Guidelines*. Recuperado el 28 de Agosto de 2010, de sitio web de ICH en el menú Guidelines: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

43. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (29 de Octubre de 2009). *Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10. Questions & Answers*. Recuperado el 15 de Junio de 2010, de sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5783.pdf>
44. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (11 de Noviembre de 2000). *The Future of ICH - Revised 2000*. Recuperado el 18 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA347.pdf>
45. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (s.f.). *Developing countries*. Recuperado el 1 de Julio de 2010, de sitio web de International Organization for Standardization: http://www.iso.org/iso/about/the_iso_story/iso_story-developing_countries.htm
46. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (s.f.). *Discover ISO. Examples of the benefits standards provide*. Recuperado el 1 de Julio de 2010, de sitio web de International Organization for Standardization: http://www.iso.org/iso/about/discover-iso_examples-of-the-benefits-standards-provide.htm
47. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (s.f.). *Discover ISO. Why standards matter*. Recuperado el 1 de Julio de 2010, de sitio web de International Organization for Standardization: http://www.iso.org/iso/about/discover-iso_why-standards-matter.htm
48. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (15 de Septiembre de 2005). ISO standard. *ISO 9000:2005 Quality Management Systems - Fundamentals and vocabulary*, 3, 30. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization (ISO).
49. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (s.f.). *Quality management principles*. Recuperado el 2 de Julio de 2010, de sitio web de International Organization for Standardization: http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/management_standards/iso_9000_iso_1400/qmp.htm
50. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (15 de Julio de 2001). Technical Report. *ISO/TR 10013:2001 Guidelines for quality management system documentation*, 1. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization (ISO).

51. ISLAS, V., & SÁNCHEZ, J. (1992). La Industria Farmacéutica de nuestro tiempo. En V. ISLAS, & J. SÁNCHEZ, *Breve historia de la Farmacia en México y en el mundo* (Primera ed., pág. 118). México: Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.
52. ISO CENTRAL SECRETARIANT. (s.f.). *ISO Action Plan for developing countries 2005-2010*. Recuperado el 2 de Julio de 2010, de http://www.iso.org/iso/actionplan_2005.pdf
53. IT PHARMA VALIDATION EUROPE. (s.f.). *ICH Q10: Quality Management Systems*. Recuperado el 16 de Junio de 2010, de sitio web de IT Pharma Validation Europe: <http://www.ccs-inspired.com/articles-listing/67-ich-q10-quality-management-systems>
54. JAPAN PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION. (Marzo de 2010). *Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan*. Recuperado el 28 de Junio de 2010, de sitio web de JPMA: <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2010.pdf>
55. JONECKIS, C. (29 de Agosto de 2006). *Implementing Quality Systems. GMP by The Sea*. Recuperado el 19 de Julio de 2010, de sitio web de Biologics Consulting Group, INC: http://www.bcg-usa.com/regulatory/docs/FDA_Presentations_Publications/SP8A06.pdf
56. KEBLER, A. (29 de Enero de 2010). *La gestión del conocimiento: El arma letal del LPD*. Recuperado el 7 de Junio de 2010, de sitio web de Lean Product Development en Español: <http://leanproductdevelopment.eu/2010/01/la-gestion-del-conocimiento-el-arma-letal-del-lpd/>
57. KUERT, W. (26 de Octubre de 1946). *The founding of ISO "Things are going the right way!"*. Recuperado el 30 de Junio de 2010, de sitio web de International Organization for Standardization: <http://www.iso.org/iso/founding.pdf>
58. LANESE, J., & ALAN, S. (2009). GxP Talk. *Journal of GxP Compliance* , XIII (4), 18-19.
59. LUNGELWA, V. (Noviembre de 2009). *The impact of culture on the successful implementation of quality management systems*. Recuperado el 29 de Agosto de 2010, de sitio web de Cape Peninsula University of Technology: http://www.dk.cput.ac.za/cgi/viewcontent.cgi?article=1094&context=td_cput
60. Mc GUIRE, J., & HASSKARL, H. (2002). Pharmaceuticals, General Survey. En J. Mc GUIRE, & H. HASSKARL, *Ullmann's Encyclopedia of Chemical Technology* (Vol. XXV, pág. 549). Weinheim: Wiley - VCH.

61. MONTALVO, M. (02 de Febrero de 2007). *Future trends of GMP's in Japan - based on ICH guidelines related activities*. Recuperado el 29 de Junio de 2010, de sitio web de Expert Validation Consulting.inc: http://www.contractlaboratory.com/labclass/article_listing_details.cfm?news_id=75
62. MORENAS, J. (5 de Diciembre de 2008). *GCG Training Activities - Challenges and opportunities in implementing ICH Q8, Q9 and Q10*. Recuperado el 16 de Junio de 2010, de sitio web ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5068.pdf>
63. MORENAS, J. (5 de Diciembre de 2008). *Implementation group Q8, Q9 and Q10*. Recuperado el 23 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: <http://ich.org/LOB/media/MEDIA5068.pdf>
64. MOREY, D., & MAYBURY, M. (2002). Reflection on Knowledge Management from Japan. En D. MOREY, & M. MAYBURY, *Knowledge Management. Classic and contemporary works* (Primera ed., pág. 184). United States of America: Massachusetts Institute of Technology.
65. MOY, A. (2009). EMEA and FDA Approaches on the ICH Q10 on Pharmaceutical Quality System. *Pharma Times* , 41 (8), 15-18.
66. PDA's PHARMACEUTICAL SCI-TECH DISCUSSION GROUP. (Abril de 2006). PDA Letter. *Recent Sci-Tech Discussions: GLP/GMP and ISO 9000 Regulations* , XLII (4) , 11-12. Parenteral Drug Association.
67. PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. (25 de Septiembre de 2007). *PI 002-3 Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates*. Recuperado el 2010 de Agosto de 28, de sitio web de PIC/S: <http://www.picscheme.org/publication.php?id=17>
68. PLASCENCIA, M. (2009). La Industria Farmacéutica en México. *Boletín de la Sociedad Química de México* , 3 (1), 30-31.
69. POGÁNY, J. (2008). International Harmonization. ICH Pharmaceutical Quality system Q10. *WHO Drug Information* , 22 (3), 177-181.
70. REID, D. (Mayo de 2006). FMEA - Something Old, Something New. *Quality Progress* , 90-93.
71. ROBERT, J.-L. (s.f.). *Q8R: Pharmaceutical Development*. Recuperado el 21 de Julio de 2010, de sitio web de ICH: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5333.pdf>

72. SCHEIDEGGER, D. (02 de Junio de 2010). Outcome of the survey to the new EU GMP-Guideline Chapter 1. *GMP News* . (E. C. (ECA), Ed.) Heidelberg, Germany.
73. SCHERKENBACH, W. (1994). Capítulo dos. Los proceso del mudo futuro: La mejora continua. En W. SCHERKENBACH, *La ruta Deming. Hacia la mejora continua*. (Primera ed., págs. 45-47). México: Compañía editorial S.A. de C.V.
74. SECRETARÍA DE ECONOMÍA. (30 de Abril de 2009). *LFMN y su Reglamento*. Recuperado el 15 de Abril de 2010, de sitio web de Secretaría de Economía:
http://www.economia.gob.mx/swb/es/economia/p_ley_metrologia_normal?P=994
75. SECRETARÍA DE SALUD. (22 de Diciembre de 2008). Norma Oficial Mexicana . *NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos* . México: Diario Oficial de la Federación.
76. SHIPLEY, D. (Julio de 2003). Multiple Choice, What's the best quality system? - ISO 9000 Makes Integrated Systems User Friendly. *Quality Progress* , 26-28.
77. SPILKER, B. (1994). Models of International Operations. En B. SPILKER, *Multinational pharmaceutical companies: issues in drug discovery and development* (Segunda ed., págs. 85-90). New York: New York Raven Press.
78. TAGGART, J. (1993). The development of the world pharmaceutical industry. En J. TAGGART, *The world pharmaceutical industry* (págs. 1-4). Canada: Editorial Roughledge.
79. TAIT, K. (1987). Capítulo 79. Industria Farmacéutica. En VARIOS, *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo* (Vol. 3, pág. 79.2). Ginebra: Oficina Internacional del Trabajo.
80. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (7 de Abril de 2009). *Q10 Pharmaceutical Quality System*. Recuperado el 8 de Mayo de 2010, de sitio web de Food and Drug Administration (FDA):
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073517.pdf>

81. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (Septiembre de 2006). *Guidance for Industry. Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations*. Recuperado el 28 de Junio de 2010, de sitio web de FDA U.S. Food and Drug Administration:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070337.pdf>
82. WILKINSON, N. (04 de Abril de 2008). ICH Q10 - Delivering a Modern Effective Pharmaceutical Quality System. Recuperado el 14 de Junio de 2010, de sitio web de Royal Pharmaceutical Society of Great Britain:
<http://www.rpsgb.org.uk/pdfs/qpsymp080403NW.pdf>