

14  
2o



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

TRABAJO ESCRITO: AUDITORIAS DE ANTIBIOTICOS

QUIMICO

FELICITAS FLORES GUADARRAMA



México, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



## **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 está 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.

## I N D I C E.

	Página.
<b>INTRODUCCION.....</b>	1
<b>OBJETIVO DEL PROGRAMA DE AUDITORIAS.....</b>	2
Definiciones.....	3
Establecimiento del Programa de Auditorías.....	4
Consideraciones Importantes de una Auditoría.....	5
<b>AUDITORIA INTERNA.....</b>	8
Control en recepción.....	8
Manejo y Almacenamiento de Materiales.....	8
Control en Proceso.....	10
Empaque Almacenamiento y Distribución.....	12
Departamento de Control de Calidad.....	13
Laboratorio de Control de Calidad.....	15
Aseguramiento de Calidad.....	16
Ingeniería de Sistemas.....	17
<b>AUDITORIA DE PRODUCTO PROBLEMA.....</b>	22
Expediente Legal del Producto.....	22
Especificaciones.....	26
Expediente Maestro del Producto.....	27
Quejas.....	28
Devoluciones.....	29
Control de Producto Terminado Antibiótico.....	30
Certificación de Proveedores.....	32
Mantenimiento.....	33
Seguridad.....	34
<b>AUDITORIA A NUEVOS PRODUCTOS.....</b>	37

## INDICE.

	Página.
LISTA DE VERIFICACION.....	38
CONCLUSIONES .....	47
BIBLIOGRAFIA.....	48.

## I N T R O D U C C I O N .

El objetivo del presente trabajo es presentar los aspectos más relevantes de una Auditoría de Calidad, en una planta farmacéutica que fabrica antibióticos. Para ello se analizará el concepto de Auditoría y cuantos tipos de Auditorías existen, quienes son los responsables del seguimiento de las mismas y de su aprovechamiento.

Las auditorías permitirán conocer el estado que guarda la planta, sus potenciales y posibilidades de mejora, además de propiciar la detección oportuna de fallas para su corrección y el logro de los objetivos y planes de Calidad.

En la actualidad se ha implementado la aplicación de un sistema de auditorías de calidad en la industria farmacéutica como una herramienta para la obtención de resultados de las disposiciones sanitarias vigentes, y como una forma de ejercer control sobre las actividades que ésta realiza.

En la primera parte del trabajo se tratarán las auditorías de tipo interno, las auto-auditorías, las auditorías externas realizadas por clientes, ó por las autoridades oficiales, auditorías de productos problema y auditorías a nuevos productos.

En la segunda parte se incluye una lista de verificación para conocer la situación general de los departamentos involucrados en la producción de medicamentos, con respecto a la aplicación de Prácticas Adecuadas de Manufactura, Procedimientos Estándar de Operación y a las diferentes fases del Aseguramiento de Calidad.

## OBJETIVO DEL PROGRAMA DE AUDITORIAS.

El objetivo del programa de auditorías es evaluar la efectividad del programa de Aseguramiento de Calidad en los productos farmacéuticos, de acuerdo a los requerimiento oficiales.(1)

El interés principal de una empresa debe ser la calidad de sus productos y servicios. Para tener éxito, una empresa debe ofrecer productos o servicios que:

- a) satisfagan una necesidad, un uso o un propósito bien definidos,
- b) satisfagan las expectativas de los clientes,
- c) cumplan con las especificaciones o normas aplicables,
- d) cumplan con los requisitos legales establecidos,
- e) sean realizables a precios competitivos,
- f) se obtengan a un costo que proporcione beneficio.

Un programa de auditorías conducido correctamente debe proporcionar:

- a) una visión objetiva de la consistencia o deficiencias de la operación.
- b) una oportunidad para corregir desviaciones o problemas potenciales y por consiguiente evitar fallas en los productos, las cuales incrementan los costos de operación y originan acciones correctivas por parte de las autoridades sanitarias.
- c) una oportunidad a largo plazo para optimizar operaciones, reducir costos, mantener competencia tecnológica e incrementar la calidad del producto.

Las auditorías internas de aseguramiento de calidad se deben realizar en todas las áreas de la planta, sistemas críticos y proveedores, por lo menos una vez al año. Las auto-auditorías se deben realizar en cada área de cada departamento, por lo menos una vez al año. Las auto-auditorías se deben realizar en cada área de cada departamento por lo menos dos veces al año. Estos requerimientos son mínimos (1), si se encuentran deficiencias significativas se requiere aumentar la frecuencia en la realización de auditorías.

## Definiciones.

### **Auditoría de Calidad.**

Es una actividad documentada y efectuada de acuerdo con procedimientos y lista de verificación escritas, que se lleva a cabo con el fin de verificar mediante la evaluación de evidencias objetivas el cumplimiento a un determinado programa de aseguramiento de calidad.

### **Auditoría Interna.**

Consiste en una revisión metódica de las instalaciones de manufactura, procesos de producción relacionados y sistemas de soporte. Se lleva a cabo por medio de visitas a los sitios en donde se realizan la fabricación y las operaciones asociadas.

Dentro de este tipo de auditorías debemos hacer la distinción entre:

#### **1.- Auditoría interna independiente de aseguramiento de calidad.**

Esta auditoría es realizada por personal que no es directamente responsable de la ejecución de las operaciones que están siendo auditadas, generalmente Aseguramiento de Calidad coordina el programa, pero los auditores podrían ser seleccionados de cualquier línea o departamento de los mencionados a continuación: recepción/almacenaje, manufactura, acondicionamiento, distribución, control de calidad, servicio de ventas al cliente/mercadotecnia, servicios técnicos, gerencia de compras/materiales, ingeniería, mantenimiento, recepción de quejas, y seguridad.

Los auditores seleccionados deben tener experiencia y entrenamiento de acuerdo a la complejidad o naturaleza especial de las actividades que están siendo auditadas. El equipo de auditoría consistirá como máximo de 6 personas. La auditoría independiente debe tener como intención el informar a la Gerencia si las operaciones se están realizando satisfactoriamente o no.

#### **2.- Auto-auditoría.**

Es ejecutada por supervisores y gerentes de departamentos e involucra la evaluación

de sus propios departamentos. El propósito es examinar continuamente las operaciones del departamento e identificar los puntos fuertes y las deficiencias, determinar las causas de las deficiencias e iniciar la acción correctiva apropiada. Todos los aspectos del departamento deben ser evaluados regularmente.

La auto-auditoría debe tener como primer propósito que el gerente del departamento tenga conocimiento de como se está realizando la operación.

### 3.-Auditoría de Calidad del Producto.

Este tipo de auditoría se limita en campo de acción a la evaluación de un producto específico o lote de producto. Existen dos tipos de Auditorías de Calidad de producto:

- a) Auditorías de Producto Problema.
- b) Auditorías de Nuevos Productos.

Donde sea adecuado, la auditoría de producto puede incluir evaluaciones de proveedor, maquilador e instalaciones, considerando éstas evaluaciones dentro de las auditorías internas.

### Establecimiento del programa de auditorías.

La alta Gerencia es responsable del programa de auditorías otorgando un apoyo total para su realización.

Un programa adecuado puede desarrollarse siguiendo los pasos siguientes(2) :

- A. Desarrollar procedimientos escritos estableciendo la política, así como la responsabilidad y autoridad de los auditores.
- B. Identificar al coordinador-auditor de aseguramiento de calidad y a los supervisores

que harán auto-auditorías.

- C. Asignar o presupuestar al personal y materiales necesarios para la implementación.
- D. Asegurar razonablemente, el acceso oportuno de los auditores a las instalaciones, documentación y personal incluyendo todos los niveles gerenciales.
- E. Desarrollar el sistema de informes para llegar a todos los niveles gerenciales de la planta.
- F. Desarrollar un sistema de seguimiento para verificar las acciones correctivas, monitorear el progreso y el apego a los objetivos.

#### Consideraciones importantes de una auditoría.

Algunas consideraciones importantes durante la realización de una auditoría de calidad son las siguientes:

- 1.- Personal clave de reciente ingreso.
- 2.- Desconocimiento por parte del personal involucrado en las operaciones importantes.
- 3.- Nuevos productos.
- 4.- Equipo e instalaciones nuevas.
- 5.- Relocalización de operaciones.
- 6.- Cambios en sistemas establecidos.
- 7.- Desastres - incendios.
- 8.- Cambios drámaticos en el nivel de actividad de la planta.
- 9.- Alta rotación de personal.
- 10.- Programa de reducción de costos que implique una reducción considerable de personal.

- 11.- Alto nivel de reprocesos.
- 12.- Alto nivel de deficiencias de los productos en el mercado.
- 13.- Cambios frecuentes en la programación de producción.
- 14.- Ausencia de auto-auditorías.
- 15.- Empleo de tiempo excesivo aprobación-compras-almacenes.
- 16.- Presencia de cantidades excesivas de productos en cuarentena o rechazados.
- 17.- Alto porcentaje de reanálisis.
- 18.- Procedimientos estándar de operación obsoletos.
- 19.- Ampliación frecuente de especificaciones y/o límites de proceso.
- 20.- Desconocimiento de procedimientos escritos.
- 21.- Ausencia de especificaciones, procedimientos, etc.
- 22.- Presencia de cambios no documentados de métodos, procedimientos, etc.
- 23.- Manejo inadecuado de desperdicios y prácticas inadecuadas de remoción.

A continuación se mencionan algunas situaciones en las que puede establecerse un programa de auditorías:

- 1.- Sistema de aprobación de proveedores y pedidos de materiales.
- 2.- Control de maquiladores y almacenes externos.
- 3.- Distribución y registro de productos, incluyendo distribución de productos devueltos.
- 4.- Disposición de rechazos a partir de dos premisas, velocidad y seguridad.
- 5.- Programas de capacitación y registros de relación a prácticas adecuadas de manufactura.
- 6.- Sistemas de "Quejas del cliente".

- 7.- Etiquetado, introducción del producto y cambios.
- 8.- Manejo de sustancias controladas.
- 9.- Sistema de introducción de nuevos productos y cambios en los productos.
- 10.- Elaboración de ordenes de fabricación ó formatos para uso analítico .
- 11.- Calibración de equipo.
- 12.- Programa de mantenimiento de equipos.

## AUDITORIA INTERNA.

### Control en Recepción.

Todas las materias primas y los materiales utilizados en la producción de antibióticos deberán ser recibidos y manejados de un modo ordenado limpio y seguro, para prevenir confusiones, así como contaminación cruzada, se acuerdo a procedimientos escritos.

Todas las materias primas y los materiales deberán retenerse en cuarentena hasta que hayan sido aprobadas por Control de Calidad (3). En el caso de las materias primas se realizará una inspección adecuada de los recipientes para verificar su integridad y etiquetado. El registro apropiado del nombre del proveedor, el número del lote del proveedor, la fecha de fabricación, la fecha de caducidad, la cantidad recibida y el certificado de la materia prima.

### Manejo y Almacenamiento de Materiales.

Los almacenes tendrán iluminación, ventilación y capacidad adecuadas, contarán con tarimas o anaqueles para evitar que los materiales o productos se encuentren directamente sobre el piso. Se deberá contar con el equipo adecuado para el manejo de los materiales almacenados (3).

Se deberá contar con las siguientes áreas identificadas(4,7):

Area de "Recepción" de material y materias primas.

Area de "Muestreo" que evite la contaminación cruzada en el momento de la toma de muestra.

Area de "Cuarentena" que deberá contar con una sección para el almacenamiento de mate

rias primas y materiales.

Area de "Aprobado de Materias Primas y Materiales" que deberán estar separadas e identificadas. En estas áreas se alojarán las materias primas y materiales aprobadas debidamente identificados.

Area de "Pesadas".Esta se encontrará protegida y aislada, con acceso al local de materias primas aprobadas y con su correspondiente sistema de manejo de polvos. El sistema de aire estará diseñado de modo que no haya riesgo de contaminación cruzada.

Almacén de Material de Acondicionamiento.Este se deberá encontrar aislado y con acceso sólo al personal autorizado , en él deberá conservarse bajo llave todo el material im preso como etiquetas, estuches, cajas individuales e instructivos.

Area de Materiales Obsoletos y Rechazados. Deberá estar separada físicamente, en ella se colocarán las materias primas y materiales que no cumplan las especificaciones esta blecidas y que estén destinados a ser destruidos o devueltos al proveedor.

Area de Devoluciones. Estará físicamente separada , en ella se colocarán los productos devueltos al establecimiento y que se encuentren pendientes de la decisión de Control de Calidad.

Area de Almacenamiento de Productos Inflamables. Esta área se encontrará debidamente protegida y separada del resto del almacén, con el fin de evitar incendios.

Almacén de Graneles. En esta área se encontrarán los productos semiterminados hasta que se autorice su acondicionamiento por Control de Calidad.

Area de Cuarentena de Producto Terminado. En esta área se encontrará el producto terminado en espera del resultado de Control de Calidad.

Almacén de Producto Terminado Aprobado. Aquí se encontrarán todos los productos que sean aprobados por Control de Calidad para su distribución.

Almacén de Muestras de Retención. En el se encontrarán todas las muestras de reten-

ción de las materias primas y productos terminados. Su acceso será restringido al personal de Control de Calidad, éste podrá localizarse físicamente en cualquier área de la empresa.

a) Control en Proceso.

El equipo, recipientes, utensilios y áreas limpias deberán estar identificados con el nombre del producto, número de lote, y fase del proceso que se realizará. No deben existir documentos, materiales o identificaciones que correspondan a otros lotes. El equipo de seguridad e indumentaria necesaria debe ser la apropiada para la tarea a realizar, y debe estar limpia (3).

Debe existir el procedimiento y la orden de fabricación del lote que se va a procesar en cada área, siguiendo durante el proceso en todo momento los controles indicados en el procedimiento y asegurándose que estos se encuentren dentro de los límites establecidos.

Se debe verificar por parte de Control de Calidad la adición de cada una de las materias primas, el rendimiento intermedio y final, así como la justificación de los excesos o mermas que rebasen el rendimiento establecido en las especificaciones internas de la compañía (4). Los graneles deben identificarse con el nombre del producto, número de lote, cantidad y situación del granel (cuarentena, aprobado, rechazado).

En el área estéril se debe verificar además la existencia de los siguientes controles: Programa de verificación de integridad de los filtros, conteo de partículas y velocidad de aire (5).

Programa de sanitización, con rotación de desinfectantes.

Programa de calificación y validación del equipo y de los ciclos de esterilización, y de despirogenización (6).

Programa de calibración de instrumentos y equipos.

b) Control en Acondicionamiento.

Verificación de la existencia de los siguientes controles durante el proceso de acondicionamiento (3,4).

Existencia de la orden y procedimiento de acondicionamiento para iniciar el proceso. El área debe estar limpia y libre de materiales ajenos, al inicio del proceso.

Documentación y justificación de cualquier desviación al procedimiento de acondicionamiento. Se debe verificar la identificación de todos los materiales durante el proceso, número de lote en frasco y ampolleta legible y claro, caja lotada correspondiente, fecha de caducidad e instructivos correctos.

Acondicionar solamente un producto por línea.

Verificar el rendimiento final y justificar mermas y excesos que rebasen los límites establecidos.

Al final del proceso se destruye el material impreso sobrante, el responsable de Producción revisa los documentos y la entrega a Control de Calidad para su revisión.

Entrega el producto al almacén de cuarentena de producto terminado para esperar el dictamen de Control de Calidad.

### Bpaque Almacenamiento y Distribución.

Se contará con un registro en el que se indicarán las cantidades de producto terminado que se han acondicionado, y que después de ser aprobadas por Control de Calidad pasan al almacén de Producto Terminado Aprobado, listas para su distribución.

Control de Almacenamiento para productos terminados que incluya el sistema de primeras entradas primeras salidas, con el fin de que el producto aprobado más viejo sea el que se distribuya primero. Este control deberá permitir la localización del producto si así se requiere. Las condiciones de almacenaje no deben alterar la calidad del producto. Control de Distribución, que permita la localización rápida del producto. Los registros deben contar con nombre del cliente, fecha de envío, cantidad enviada y lote o lotes de producto enviados y se deberán conservar un año después de la fecha de caducidad ó 5 años después de la aprobación del producto (4).

## Departamento de Control de Calidad.

Todo laboratorio farmacéutico debe tener un departamento de Control de Calidad supervisado por un experto calificado, que es directamente responsable de la Gerencia e in dependiente de otros departamentos.

El departamento de Control de Calidad tiene entre sus responsabilidades ( 3, 4, 7) el cumplimiento y registro de las siguientes actividades:

Aprobar y rechazar las materias primas y materiales después de haberlos inspeccionado.

Monitorear y registrar los controles intermedios durante el proceso de fabricación.

Verificar que las condiciones de envasado de productos intermedios y almacenamiento de los mismos, estén de acuerdo con las establecidas en los procedimientos.

Verificar que se lleven a cabo los registros de empaque, almacenamiento y distribución de producto terminado.

Establecer programas de estabilidad, para avalar la calidad de los productos hasta el plazo de la fecha de caducidad.

Establecimiento de planes de muestreo y aceptación para materias primas y materiales, en los que incluirá en el caso de materias primas, fechas de reanálisis para verificar la vigencia de calidad.

Elaboración de métodos de análisis en los que se señalen especificaciones que deben cumplir las materias primas y los materiales.

Aprobación o rechazo de producto terminado.

Mantenimiento de un museo de muestras de retención de todas las materias primas y productos terminados suficientes en cantidad para realizar el análisis completo dos veces éstas deberán retenerse por lo menos cinco años después de su fabricación, o hasta un año después de su fecha de caducidad. Se mantendrán en condiciones adecuadas para su conservación.

Establecer programas de validación de técnicas analíticas.

Revisar y aprobar la documentación completa de cada lote de producto terminado, para después archivarla y conservarla durante cinco años como mínimo.

Elaborar el registro individual de las materias primas, antibióticos, controladas por la Secretaría de Salud en los que se indique las cantidades surtidas y el uso al que fueron destinadas, además del número de lote de las ordenes en que se emplea esta materia prima.

Registro de los productos ante la Secretaría de Salud.

Certificación y validación de los instrumentos utilizados en el laboratorio.

Elaborar el registro de quejas en el que se indicarán acciones correctivas y medidas adoptadas para evitar su reincidencia.

Registro de devoluciones en los que se indicará causa y disposición de la devolución.

Recibir y ejecutar auditorías.

Certificación de proveedores.

Manejo de estándares de referencia debidamente identificados y analizados para asegurar su conformidad con las especificaciones. Deben ser almacenados bajo las condiciones señaladas en el marbete para garantizar su conservación.

Los animales empleados para las pruebas biológicas deben ser identificados y registrados para mantener un historial de cada uno de ellos. Deberán mantenerse en un bio-terio con dimensiones y condiciones ambientales adecuadas.

Laboratorio de Control de Calidad.

El Departamento de Control de Calidad deberá tener un laboratorio disponible (7). Este laboratorio deberá:

- a) establecerse adecuadamente y estar equipado para realizar todas las pruebas y análisis de Control de Calidad requeridos durante y después del proceso de fabricación.
- b) estar supervisado por un experto calificado.
- c) estar diseñado con espacio suficiente para realizar las operaciones necesarias evitando así contaminación cruzada o mezcla de productos. Con espacio suficiente para almacenar muestras y registros.
- d) tener cuartos separados para proteger los instrumentos de vibración, interferencia eléctrica, humedad, etc.

### Aseguramiento de la Calidad.

Como su nombre lo indica este departamento se encargará de asegurar el cumplimiento de las Prácticas Adecuadas de Manufactura y de las Prácticas Adecuadas de Laboratorio, de mantener vigentes y actualizadas las especificaciones y métodos de control para las materias primas, los materiales, producto en proceso y producto terminado (7).

Revisar y verificar los procedimientos establecidos por escrito para el control de materias primas, materiales, producto en proceso y producto terminado.

Conservar la documentación con el fin de avalar la calidad de los productos fabricados, y demostrar que cada uno de los lotes ha sido elaborado siguiendo las Prácticas Adecuadas de Manufactura y el control especial requerido para la elaboración de Anti bióticos.

## Ingeniería de Sistemas.

Instalaciones. En lo que se refiere a las características con las que debe contar una planta farmacéutica mencionaremos las siguientes:

### Ubicación.

La ubicación de la planta deberá ser lejos de zonas insalubres, es decir, no colindará con focos de contaminación como basureros, desperdicios, etc.,(4).

### Dimensiones.

Las dimensiones del local serán las adecuadas para la fabricación, control y almacenamiento de medicamentos, de acuerdo a la capacidad de producción que se tenga y a la diversidad de productos que se fabriquen, con el fin de evitar confusiones de materias primas y materiales (3).

Los locales deberán estar diseñados y construidos de tal manera que permitan el flujo eficiente durante la realización de las operaciones de manufactura y eviten la entrada de roedores, basura e insectos (4). El ordenamiento que exista en el equipo, servicios, instalaciones y muebles facilitará su limpieza y mantenimiento.

Los locales deberán cumplir los siguiente:

### Pisos.

Todos los pisos deberán ser lisos, sin grietas y construidos o recubiertos con material impermeable.

### Muros.

Los muros deberán ser de superficie lisa, sin grietas y revestidos o pintados con material impermeable de piso a techo.

#### Techos.

Los techos serán de superficie lisa, unidos sin grietas y revestidos con material impermeable.

Las uniones entre pisos, muros y techos deberán ser de material tipo sanitario.

#### Lámparas.

Las lámparas deberán estar de preferencia selladas.

#### Tuberías y ductos en general.

Todas las tuberías de agua, aire, vacío y otros servicios deberán de preferencia ser instaladas por fuera, separadas de las paredes por unos cinco centímetros para que se facilite su limpieza y sanitización (4). Todas las tuberías fijas deberán estar identificadas respecto del material que conducen. Para ello deberán emplearse letreros, código de colores o la combinación de ambos, dichas tuberías deberán ser construídas con materiales adecuados para proteger el fluido que conduzcan (10).

#### Iluminación.

Las áreas deberán contar con iluminación suficiente y controlada si es necesario. Es conveniente que las líneas de luz para las áreas de producción se encuentren fuera de estas (10).

#### Ventilación.

Las áreas deberán contar con ventilación suficiente. Los sistemas de ventilación y extracción de aire no deberán introducir contaminación a las áreas de producción, es conveniente que se encuentren fuera de estas (3).

#### Aire de repuesto.

No se recomienda el uso de aire de repuesto si los procesos de fabricación son para productos orales o si sólo existe una manejadora de aire para toda la planta (7).

Aire comprimido .

Estos servicios deberán estar dotados de sistemas de filtración que garanticen que estos no introduzcan partículas contaminantes(7).

Agua.

Se contará con un suministro adecuado de agua potable, además de agua grado farmacéutico o calidad inyectable de acuerdo al tipo de procesos en el que se va a emplear.

Vapor.

Las tuberías generales deben ir por fuera de las zonas de trabajo, dejando entrar únicamente las terminales de conexión a equipos (10).

Drenaje.

Los drenajes serán de tamaño adecuado, si están conectados directamente a una alcantarilla o coladera, deberán tener una trampa o algún dispositivo de seguridad que evite el efecto de sifón. Además de ser de material que resista el uso de agentes sanitizantes e inactivantes. Cualquier canal abierto deberá ser poco profundo para facilitar su limpieza.

Aguas negras y basura.

Las aguas negras, basura y otros desperdicios serán recolectados y eliminados en forma controlada para evitar contaminar el medio ambiente (10). En el caso de descargas de agua residual, anualmente se notificarán a la Secretaría de Desarrollo Social mediante un cuestionario proporcionado por esta dependencia, al que se le anexarán los resultados físico-químicos de una muestra de agua compuesta de la empresa en cuestión realizados en un laboratorio externo reconocido oficialmente (11).

Baños.

Las instalaciones deberán contar con regaderas y lavamanos provistos de agua fría y caliente, así como de excusados y mingitorios en número suficiente. Los baños estarán provistos de artículos de limpieza desechables, toallas de papel o secadores

de aire, papel sanitario y jaboneras con detergente líquido (4).

#### Áreas Específicas.

Se contarán con áreas específicas para las diferentes etapas de fabricación de acuerdo a la compatibilidad de las operaciones a realizar, deberá existir una separación física definida entre las áreas de Almacenamiento, Producción y Control de Calidad (7).

Las oficinas de Producción y Control de Calidad se deberán encontrar alejadas de las áreas de trabajo. Las instalaciones destinadas para animales de laboratorio, o bioterio deberán encontrarse aisladas de las áreas de producción (3).

En el caso de contar con áreas estériles (5), éstas deberán contar con las siguientes características:

Los muros pueden contar con cancelería recubierta con material impermeable y uniones con acabado sanitario.

Los techos estarán unidos con acabado sanitario y revestidos con material impermeable.

Contarán con lámparas que deberán de preferencia estar selladas. Los difusores deberán estar sellados. Los filtros absolutos (HEPA), tienen generalmente alrededor un arco de madera, éste tiene que estar sellado con un sellador tipo silicón o epóxico.

Las uniones entre piso, muros y techos deberán ser de tipo sanitario.

Tuberías y Ductos. Las tuberías de agua, vacío, aire y otros servicios deberán ser instaladas de manera que no corran a través de las partes expuestas a las paredes del interior.

#### Ventilación.

En estos casos la presión siempre debe ser positiva. De acuerdo al tipo de aire que se requiere las áreas se clasifican en:

Áreas Críticas. Son aquellas en las que están expuestas los productos, los contenedores y el material de empaque primario. Se requiere aire clase 100 y flujo laminar (6).

Para alcanzar la clase 100 o menor se recomienda el empleo de módulos de flujo laminar vertical, o campana de flujo laminar horizontal o vertical, según sea la naturaleza del proceso.

$$\text{Clase} = \frac{\text{No. de partículas}}{\text{Pie cúbico de aire.}}$$

Clase 100= no más de 100 partículas de 0.5 micrones por pie cúbico de aire.

#### Áreas Generales.

Son las áreas dentro del área estéril, anexas a las áreas críticas, donde los componentes del llenado estéril o el producto estéril no está expuesto al medio ambiente, se requiere aire clase 10,000.

#### Drenaje.

En áreas estériles no deberá haber drenaje.

#### Mantenimiento y Conservación.

Todo edificio o instalación utilizado en la manufactura de medicamentos deberá mantenerse limpia, ordenada, libre de infestaciones y en buen estado (3).

## AUDITORIA DE PRODUCTO PROBLEMA.

Este tipo de auditoría se realiza cuando existe una razón para pensar que se está presentando un problema de Calidad. La auditoría de producto problema requiere de la participación de muchas personas y no es común realizarla de rutina, consiste en la evaluación de todos los factores que afecten la calidad. La auditoría incluye una revisión de los productos motivo de queja, de los resultados de análisis de producto terminado, especificaciones, métodos de análisis, planes de muestreo, operaciones de manufactura, condiciones de almacenamiento, procedimientos de apoyo, proveedores y cualquiera otros factores que conciernen al problema específico de calidad que está siendo investigado (2).

Para facilitar la auditoría, la manera más fácil es empezar con el producto terminado en sí mismo, revisando las bitácoras de trabajo que se utilizaron en las operaciones realizadas originalmente para su fabricación, la obtención del material original para el producto, y el proceso de operación completo.

### a) Expediente legal del producto.

Este expediente reunirá los documentos donde se demuestre que el producto cumple con las normas vigentes requeridas por las autoridades sanitarias oficiales (4) como son:

- El registro sanitario del medicamento. Información necesaria para el registro (12).

#### Parte Farmacéutica.

- Información química del fármaco.

Materias primas y aditivos.

Nombre del principio activo, otorgado por la Organización Mundial de la Salud; nombre químico otorgado por la Organización Internacional de Química Pura y Aplicada; nombre genérico y nombre comercial.

- Fórmula desarrollada, fórmula condensada y masa molecular.

- Métodos analíticos en donde se incluya:

Especificaciones de manejo y conservación.

Método de valoración.

Reacción de identificación.

Propiedades físico-químicas y microbiológicas.

Certificados de análisis, ( en caso de principios activos del extranjero los certificados deberán estar debidamente legalizados, los certificados de los aditivos no es necesario legalizarlos), con citas bibliográficas completas.

Resumen general del proceso de fabricación.

Pruebas de estabilidad.

- Información relacionada a la Forma Farmacéutica.

Forma farmacéutica.

Fórmula cualitativa y cuantitativa.

Resumen del procedimiento de fabricación y sus controles intermedios.

- Información relacionada al producto terminado.

Especificaciones.

Métodos analíticos.

Reacciones de identificación.

Pruebas de estabilidad.

Conservación y almacenaje.

Especificaciones del envase primario.

Certificado de análisis del producto terminado con fichas bibliográficas completas, si el producto es importado el certificado deberá estar legalizado.

Certificado de libre venta del país de origen (legalizado).

Proyecto de marbete.

Parte Farmacológica.

Estudios de farmacología preclínica.

Estudio de la actividad farmacológica que sugiera actividad terapéutica(en español).

Estudio de seguridad: toxicología (aguda, subcrónica y crónica, efectos sobre la reproducción, mutagénesis, carcinogénesis).

Estudios de farmacología clínica para fármacos nuevos. (fase I, II, y III).

fase I. Desarrollo del perfil farmacológico.

Dosis máxima tolerada.

Dosis-Efecto.

Duración-Efecto.

Efectos sobre constantes biológicas.

Efectos colaterales iniciales.

Farmacocinética.

Absorción.

Distribución o concentraciones plasmáticas.

Excreción o vida media.

fase II. Estudios piloto de eficacia y tolerancia.

Eficacia de dosis variables.

Dosis máxima tolerada y mínima efectiva.

Dosis terapéutica media o dosis eficaz media.

Seguridad.

Tolerancia a dosis variables.

Efectos sobre constantes biológicas.

Efectos secundarios indeseables.

Estudios comparativos.

fase III. Perfil extenso, terapéutico y de seguridad con la forma farmacéutica definitiva.

Indicación primaria.

Contraindicaciones.

Efectos secundarios indeseables.

Interacciones.

Incompatibilidades.

Antídotos.

Precauciones.

Parte Biofarmacéutica.

Estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Justificación de la asociación de principios activos en el caso de polifármacos.

- Otorgamiento del registro sanitario por la Secretaría de Salud (asignándole un número No. de registro S.S.A.), en el que se señalan las indicaciones, la formulación y los marbetes autorizados.
- Documentos de modificaciones al registro sanitario.  
Modificaciones a la formulación autorizada, solicitud de la modificación, pruebas que soporten la petición y autorización de la modificación por la Secretaría de Salud.  
Modificaciones a los marbetes autorizados, originales de los marbetes autorizados y autorización de la modificación por la Secretaría de Salud.  
Cualquier cambio a las condiciones originales del registro, pruebas que soporten dichos cambios y autorización de los mismos por la Secretaría de Salud.
- Documentos oficiales relacionados al producto.
- Solicitudes de maquila y autorizaciones expedidas por la Secretaría de Salud.
- Permisos de importación y exportación.
- Certificados de libre venta.
- Autorizaciones de propaganda e información médica.

**b) Especificaciones.**

Las especificaciones o límites de aceptación de las materias primas y materiales se deben cumplir, ya que estas aseguran la calidad del producto que se fabrica.

Especificaciones de materias primas que contarán con los siguientes datos:

- Nombre de la materia prima.
- Código o número de clave interna.
- Fórmulas y descripción física.
- Procedimientos de análisis.

Especificaciones de materiales con los siguientes datos:

- Nombre del material.
- Código o número de clave interno.
- Dibujos mecánicos.
- Clasificación de defectos y niveles de aceptación de calidad.
- Procedimientos de evaluación.

Especificaciones de producto terminado Antibiótico.

- Nombre del producto.
- Forma farmacéutica.
- Descripción de la presentación o presentaciones del producto y del tipo de envase primario y secundario.
- Fecha de caducidad.
- Cuidados y precauciones para el manejo y almacenamiento del producto.
- Especificaciones de producto en proceso.
- Especificaciones de producto terminado.
- Procedimientos analíticos para el producto en proceso y producto terminado.
- Procedimientos de inspección para el producto en proceso y terminado con sus especificaciones.

Procedimiento de manejo de muestras de retención.

Formatos para el registro de los resultados analíticos y de inspección.

Expediente maestro para cada producto, que contendrá los siguientes datos:

- Fórmula maestra.

Fecha de unisión de la fórmula.

Nombres y firmas de las personas que la autorizarón.

Lista de materias primas que intervienen en la fórmula.

Cantidad de cada una de las materias primas que intervienen en la fórmula.

Formato para la orden de fabricación del producto para cada tamaño de lote aprobado.

Formato para la orden de acondicionamiento del producto.

- Orden de fabricación. Esta se transforma en la orden de producción cuando se le asigna un número de lote, e incluye los siguientes datos:

Instrucciones completas y detalladas para la elaboración del producto, así como las precauciones que se deben tomar durante el proceso.

Indicaciones convenientes para las modificaciones de cantidades cuando se requiera.

Indicaciones de las cantidades máximas y mínimas aceptables en el rendimiento del granel y terminado.

Indicaciones del equipo que se empleará en el proceso.

Indicaciones para el lavado y la esterilización del equipo y envases primarios.

Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento de graneles.

Instrucciones para la toma de muestras en las etapas del proceso que se requiera.

- Orden de acondicionamiento. Es una copia de la orden maestra de acondicionamiento cuando se le asigna un número de lote e incluirá:

Instrucciones detalladas y completas para el envasado, etiquetado y empacado del producto.

Indicaciones de las cantidades máximas y mínimas aceptables en el rendimiento de

etiquetas (generalmente de 95% ); envases, cajas loteadas ( generalmente de 95% ); cajas colectivas, etc.

Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento del producto.

Instrucciones y formas para registrar la inspección y toma de muestras en las etapas del proceso que sea necesario.

Identificación de Control de Calidad que indique su aprobación al contenido de la orden, una vez cerrada por el Departamento de Producción.

Justificación y conciliación de los rendimientos obtenidos cuando estos sobrepasen los límites establecidos.

- Registro del dictamen de Control de Calidad en caso de que el lote sea fraccionado.
- Cualquier desviación a los procedimientos establecidos se encontrará registrada en la Orden de Producción avatada por Control de Calidad.

#### c) Quejas.

La compañía deberá contar con un registro para el manejo de quejas de los productos que una vez distribuidos presentan cualquier tipo de defecto. Este registro nos ayudará en la identificación de los defectos que se están presentando, su reincidencia y la localización dentro de los procesos de las posibles causas que los originan, lo que permitirá tomar acciones correctivas, para buscar el mejoramiento continuo. Toda queja deberá ser documentada mediante la siguiente información: motivo de la queja, revisión y evaluación de muestras de retención, investigación en el mercado, determinación de la responsabilidad, acciones correctivas para evitar los defectos que originaron la queja, decisión acerca del destino de los productos motivo de queja por parte del Departamento de Control de Calidad (3). La auditoría de quejas proporciona la seguridad de que los problemas de calidad reportados reciben la atención adecuada.

etiquetas (generalmente de 95% ); envases, cajas loteadas ( generalmente de 95% ); cajas colectivas, etc.

Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento del producto.

Instrucciones y formas para registrar la inspección y toma de muestras en las etapas del proceso que sea necesario.

Identificación de Control de Calidad que indique su aprobación al contenido de la orden, una vez cerrada por el Departamento de Producción.

Justificación y conciliación de los rendimientos obtenidos cuando estos sobrepasen los límites establecidos.

- Registro del dictamen de Control de Calidad en caso de que el lote sea fraccionado.
- Cualquier desviación a los procedimientos establecidos se encontrará registrada en la Orden de Producción avalada por Control de Calidad.

#### c) Quejas.

La compañía deberá contar con un registro para el manejo de quejas de los productos que una vez distribuidos presentan cualquier tipo de defecto. Este registro nos ayudará en la identificación de los defectos que se están presentando, su reincidencia y la localización dentro de los procesos de las posibles causas que los originan, lo que permitirá tomar acciones correctivas, para buscar el mejoramiento continuo. Toda queja deberá ser documentada mediante la siguiente información: motivo de la queja, revisión y evaluación de muestras de retención, investigación en el mercado, determinación de la responsabilidad, acciones correctivas para evitar los defectos que originaron la queja, decisión acerca del destino de los productos motivo de queja por parte del Departamento de Control de Calidad (3). La auditoría de quejas proporciona la seguridad de que los problemas de calidad reportados reciben la atención adecuada.

**d) Devoluciones.**

La compañía deberá contar con un registro para el manejo de productos devueltos, en el que se indique las causas que pueden originar una devolución y quien es la persona autorizada para aceptarla, además del tiempo permisible para la misma. Control de Calidad indicará el destino final del producto objeto de devolución (4).

Los productos devueltos se almacenarán en el área destinada para este fin.

Control de producto terminado antibiótico.

Producto terminado antibiótico es el medicamento en su presentación final que se encuentra aprobado, listo para su venta y distribución. El responsable sanitario del establecimiento sólo aprobará para su distribución el lote, o lotes que cumplan con los requisitos siguientes:

Documentación completa de los procesos de fabricación que avalen la manufactura correcta del producto terminado antibiótico, para ello emite un documento denominado Autorización de Venta (13) que contiene los siguientes datos:

Nombre del laboratorio productor,

Número de licencia sanitaria,

Nombre genérico,

Nombre del producto,

Forma farmacéutica,

Número de registro de la Secretaría de Salud,

Número de lote,

Cantidad del mismo, además de las codificaciones necesarias que conduzcan a la localización del certificado analítico de aprobación de la materia prima usada y su procedencia,

Descargo de materia prima y producto terminado,

Certificado analítico del producto terminado,

Certificado analítico del agua en caso de inyectables,

Fecha de caducidad,

Sello del responsable sanitario (que deberá estar registrado en la Dirección General de Control de Insumos para la Salud) con número de autorización de la Secretaría de Salud y firma

del responsable sanitario que avale la autorización de venta,  
Asignación de un número consecutivo de autorización de venta  
de producto terminado antibiótico.

El responsable sanitario elaborará trimestralmente una relación de Autorizaciones de ven  
ta de producto terminado antibiótico que contará con los siguientes datos:

Número de folio asignado dentro del laboratorio,

Nombre genérico,

Nombre comercial,

Número de lote,

Fecha de caducidad,

Cantidad autorizada,

Lote de materia prima,

Cantidad de materia prima,

Potencia de la materia prima,

Equivalencia como base de la materia prima,

Fecha de autorización,

Origen de la materia prima,

Proveedor de la materia prima,

El responsable sanitario verificará que los datos contenidos en esta relación concuerden  
con los registrados en los formatos de descargo de materia prima y producto terminado an  
tibiótico. Y conservará esta relación disponible para mostrarla a las autoridades sanita  
rias oficiales cuando estas la requieran.

### Auditorias a Proveedores.

Con el fin de obtener un producto farmacéutico que cumpla con los requisitos de calidad establecidos por las autoridades sanitarias, en la actualidad tenemos la necesidad de certificar y validar todas las actividades que llevamos a cabo durante el proceso de fabricación de dicho producto, esta validación se inicia desde los proveedores de materiales y materias primas para conocer las precauciones, métodos analíticos, equipo, personal involucrado y en general las instalaciones y sistemas operados por otras compañías. En la realización de una auditoría a proveedores no solo se evalúan las normas de operaciones dentro de la compañía sino que también se revisa el cumplimiento de normas que han sido acordadas entre ambas compañías.

Incluido en el campo de auditorías a proveedores esta la de los Laboratorios Auxiliares que prestan servicios de análisis físicos, químicos y microbiológicos.

Para facilitar el conocimiento de los puntos en los que se debe basar una evaluación de Proveedores podemos referirnos a la Guía de Validación de Proveedores (14) que cuenta con los siguientes capítulos:

Questionario de diagnóstico. Por medio de él podremos saber la cantidad de información de nuestros proveedores con la que contamos y por lo tanto cual nos hace falta conocer. Guía para visitar instalaciones de proveedores. En ella se señalan los aspectos que se deben cubrir durante una visita a un proveedor.

## Mantenimiento.

El equipo e instrumentos utilizados en los procesos de fabricación y análisis del producto, deberán estar diseñados de manera adecuada para facilitar su limpieza, mantenimiento y operación (3). El material de que estén hechos los equipos e instrumentos no debe ser reactivo, aditivo o absorbente, de tal forma que no interfiera en la calidad del producto que se está procesando o analizando (15).

La instalación del equipo deberá facilitar su mantenimiento, limpieza y evitar la contaminación cruzada. Se contará con un programa de mantenimiento preventivo con el fin de asegurar el funcionamiento adecuado del equipo y la uniformidad en la producción.

Los procedimientos de mantenimiento del equipo deberán estar por escrito, señalando claramente las operaciones a seguir, así como los métodos de armado y desarmado del equipo y su frecuencia.

Se llevarán registros de calificación, calibración, y validación de los equipos existentes en la planta, así como de su mantenimiento preventivo y correctivo (7).

## Seguridad.

Es importante tener implementado un programa de seguridad industrial, cuyo objetivo sea proteger la salud y el bienestar de los trabajadores en la planta, para lo cual se deben observar las recomendaciones siguientes:

En lo que se refiere al personal se requiere:

No distraerse o jugar en horas de trabajo.

Usar el equipo de protección adecuado cuando se requiera (gafas, caretas, mascarillas protectoras, etc.).

No usar los implementos que no son los indicados para el trabajo que realizan, (alhajas, cosméticos, etc. ).

No consumir alimentos en horas de trabajo.

Uso del uniforme completo y adecuado al área en la que se está trabajando.

Conocimiento por parte del personal de los equipos que en situaciones de emergencia pueden auxiliarlos.

### Equipo:

Localización y manejo de extinguidores portátiles, deberán estar localizados en los caminos normales de paso, y no deberán ser obstruidos por nada. Cada extinguidor tendrá su sello intacto, y el manómetro indicará que está cargado apropiadamente, además de llevar su etiqueta de chequeo trimestral ( 10). Los extinguidores de Halón se utilizan para fuego proveniente de basura, papel, madera, líquidos grasas, equipo eléctrico; los de Espuma que se usan para fuego proveniente de líquidos grasas, y equipo eléctrico, etc.

Aparatos de descontaminación (4).

Regaderas de seguridad, con mecanismos de activación o funcionamiento en buen estado y con etiqueta de inspección anexa.

Lavaojos, con mecanismo de activación en buen estado, es decir que el agua fluya cuando el lavaojos esté abierto, con etiqueta de inspección anexa.

Cables y contactos en buen estado.

Los equipos de mezclado, secado y ductos deberán contar con contacto a tierra física.  
Instalaciones ( 10 ).

Las áreas de no fumar deben estar claramente marcadas.

Las salidas de emergencia y normales deben estar libres de obstáculos que impidan el tránsito a los trabajadores. Las salidas de emergencia deben identificarse mediante avisos y señales visibles que indiquen la dirección y ubicación de las mismas.

En la entrada e interior de las áreas se deben colocar en lugar visible, señales que indiquen, prohibición, acción de mando, precaución, o información según el peligro especificado.

Escaleras. Las escaleras deben mantenerse libres de obstrucciones, y debe realizarse un chequeo de peldaños.

Botes de basura seguros para materiales contaminados, estos deben vaciarse regularmente.

Almacén. Las tarimas deben estar en buenas condiciones, no deben bloquear equipo o salidas de emergencia. El área debe mantenerse limpia, ordenada y contar con los siguientes carteles "NO FUMAR", y "PRECAUCION-USAR EL EQUIPO DE PROTECCION ADECUADO".

Gases comprimidos. Los cilindros deberán estar almacenados verticalmente en racks y deben tener tapas cuando no estén en uso.

Instalación de un botiquín de primeros auxilios en un lugar específico, limpio, de fácil acceso e identificado con señales de seguridad.

El mantenimiento es un buen indicador de que tan seguramente se está operando en la planta por lo tanto se deben observar las siguientes indicaciones:

Mantener todos los pisos limpios y secos, libres de protuberancias y agujeros.

Mantener los cubículos y pasillos libres de obstrucciones.

Mantener las coladeras en su lugar y aseguradas.

No tener contenedores de productos químicos sin marcar.

No tener fugas de aire, vapor, etc.

Mantener todas las bisagras de las puertas en buen estado.

## AUDITORIA DE NUEVOS PRODUCTOS.

La auditoría de nuevos productos es una medida preventiva para asegurar que todas las áreas que pudieran afectar la calidad del producto se han tomado en consideración y para verificar la calidad de diseño del mismo (1).

Descubrir un problema de calidad del producto después de que ha sido fabricado y distribuido es muy costoso, es necesario dedicar tiempo y esfuerzo para asegurar que no existen problemas de calidad cuando un nuevo producto es fabricado y distribuido por primera vez, una manera de lograr tal aseguramiento es practicar auditorías de calidad de nuevo producto (2).

Una auditoría de un nuevo producto implica una revisión de actividades de cada departamento para asegurar que han tenido la oportunidad de cumplir con el trabajo necesario. La auditoría de Aseguramiento de Calidad de nuevos productos incluye una revisión de los siguientes departamentos:

Investigación y Desarrollo,

Compras,

Control de Materiales,

Ingeniería,

Mantenimiento,

Producción,

Mercadotecnia,

Dirección Médica,

Control de Calidad,

Aseguramiento de Calidad,

Sus respectivas aprobaciones aseguran que todos los aspectos de diseño de calidad del producto y los requerimientos de documentación de Aseguramiento de Calidad se han cumplido.

**LISTA DE VERIFICACION  
PARA  
AUDITORIAS.**

A continuación se presenta una relación de preguntas, en forma de Cuestionario como apoyo para la realización de Auditorías de calidad de productos farmacéuticos.

- 1.- ¿Cuáles son las formas farmacéuticas y los productos que se fabrican en su compañía?
- 2.- Señale el tipo y número de personal con que cuenta la compañía.
- 3.- Indique si existen Expedientes Maestros para los productos, con los siguientes documentos:

- Fórmula Maestra que contenga:

Fecha de emisión y de aprobación de la fórmula.

Nombres y firmas de las personas que autorizaron la fórmula.

Nombre genérico de las materias primas que intervienen en la fórmula, su cantidad y la potencia de cada una de ellas.

- Orden de fabricación que contenga:

Procedimiento de fabricación completo para la elaboración del producto en el que se indique precauciones necesarias e indicaciones para la modificación de cantidades.

Rendimiento a granel, e indicaciones para su almacenamiento.

Descripción del equipo usado en el proceso, así como del procedimiento de lavado, esterilización o sanitización del mismo.

Procedimiento de toma de muestras en las diferentes etapas del proceso.

- Orden Maestra de acondicionamiento que contenga:

Procedimiento para la recepción del granel y del material de envase y empaque.

Procedimiento para el envasado de los productos y de su etiquetado.

Procedimiento para el empaquetado del producto.

Límites máximo y mínimo para el rendimiento del producto.

Indicaciones para el almacenaje del producto.

Procedimiento para la inspección durante el acondicionamiento.

Procedimiento para toma de muestras durante el acondicionamiento.

4.- Las especificaciones de materias primas cuentan con la siguiente información:

Nombre genérico y clave interna de la materia prima.

Proveedores aprobados.

Procedimiento de muestreo.

Procedimientos de análisis y condiciones de almacenamiento.

Descripción física y límites de aceptación.

Precauciones en el manejo de la materia prima.

Período de reanálisis.

5.- Las especificaciones de materiales contienen la siguiente información:

Nombre y clave interna del material.

Proveedores aprobados.

Dibujos mecánicos del material.

Características de los materiales.

Procedimientos de muestreo y evaluación de materiales.

Niveles aceptables de calidad.

6.- Las especificaciones del producto terminado contienen la siguiente información:

Nombre, forma farmacéutica y presentación del producto.

Fecha de caducidad del producto.

Precauciones para el manejo y almacenamiento del producto.

Características del producto en proceso y producto terminado.

Procedimiento de muestreo para el producto en proceso y producto terminado.

7.-¿Los procedimientos de muestreo son representativos y suficientes para el análisis y retención de muestras?

- 8.- ¿Se realizan análisis completos a las materias primas, asignándole fecha de re-análisis?
- 9.- ¿Las materias primas se surten de acuerdo al sistema de primeras entradas, primeras salidas?
- 10.- ¿Existe un inventario de cada lote de materia prima que permita controlar su utilización?
- 11.- ¿Se verifica el pesado de materias primas?
- 12.- ¿Se evalúan los materiales para comparar contra especificaciones?
- 13.- ¿Los materiales se surten de acuerdo al sistema de primeras entradas, primeras salidas?
- 14.- ¿Existe un inventario para controlar su utilización adecuada?
- 15.- ¿Existe un procedimiento de limpieza, sanitización, esterilización y despirogenización de materiales?
- 16.- ¿Cuentan las materias primas y los materiales con áreas específicas dentro del almacén para su permanencia en condiciones de aprobación o rechazo?
- 17.- ¿Existen registros de análisis e inspecciones realizadas a los productos en proceso y producto terminado?
- 18.- ¿Existen procedimientos de operación de los instrumentos y bitácoras de uso en las que se registre producto procesado, fecha, número de lote, operaciones de calibración y mantenimiento efectuadas, y firma del supervisor del área?
- 19.- ¿Existen procedimientos de manejo de muestras de retención, con condiciones de almacenaje adecuadas?
- 20.- ¿Las muestras de retención son suficientes, por producto, para dos análisis completos y en caso de no ser usadas se conservan durante cinco años después de utilizar el material o un año después de su fecha de caducidad?
- 21.- ¿Existe un registro de quejas, con acciones correctivas y medidas adoptadas para

evitar reincidir en el motivo de queja?

22.-¿Existen métodos analíticos que cuenten con estudios de precisión y exactitud, linealidad, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad?

23.- Las ordenes de fabricación cuentan con los siguientes datos:

Nombre del producto y número de lote.

Forma farmacéutica y tamaño de lote.

Clave interna y rendimiento teórico del producto.

Número de orden, fecha de emisión y fecha de surtido.

Materias primas que intervienen en la elaboración del producto, clave interna y número de lote de las materias primas.

Firma de la persona que peso la materia prima y de la que verificó dicha operación.

Firma de la persona que calculó y de la que verificó los cálculos.

Resultados de la inspección previa al inicio del proceso.

Instrucciones para la elaboración del producto.

Controles en proceso y sus resultados,

fecha de inicio y termino del proceso de fabricación.

conciliaciones y justificación de los excesos y mermas

Registro de aprobación o rechazo del lote y de su documentación por parte de Control de Calidad.

Registro de desviaciones al procedimiento de fabricación avaladas por Control de Calidad.

24.-¿Cuentan con procedimientos de operación y limpieza de equipo?

25.-¿Existen procedimientos para la limpieza en las áreas de producción?

26.-¿Hay bitácoras de trabajo vigentes en las áreas de fabricación?

27.-¿Se imparten cursos al personal operativo?¿Cuál es su periodicidad?

28.-¿Se practican exámenes medicos al personal?¿Cuál es su periodicidad?

29.-¿Qué tipo de uniformes de trabajo utilizan en la planta?

30.-¿Qué tipos de áreas de fabricación existen?

31.-¿Existe un procedimiento para el manejo de productos rechazados en proceso, a fin de evitar pasos subsiguientes de fabricación?

32.-En el caso de existencia de área aséptica en la planta verificar la existencia de los siguientes procedimientos:

Procedimiento de lavado de envases.

Procedimiento de esterilización/despirogenización de envases.

Procedimiento de sanitización del área aséptica.

Procedimiento para verificar la integridad de los filtros.

Procedimiento de llenado de productos estériles.

Procedimiento de manejo de materiales dentro del área aséptica.

Procedimiento para la toma de muestras.

Procedimiento para la esterilización de uniformes , equipo y herramientas.

Procedimiento de evaluación de esterilidad de las muestras.

Procedimiento de calibración de los instrumentos y equipos.

Procedimiento de calificación de equipo.

Procedimiento de validación de equipo.

Procedimiento del ciclo de sanitización.

Procedimiento de validación del ciclo de esterilización.

33.-Las ordenes de acondicionamiento cuentan con los siguientes datos:

Nombre y número de lote del producto.

Forma farmacéutica y presentación.

Rendimiento teórico y dosis.

Fecha de caducidad.

Fecha de omisión y autorización de la misma.

Nombre de los materiales utilizados en el acondicionamiento, cantidad y clave interna.

Firma de la persona que surtió los materiales y de la que los recibió. Instrucciones para el acondicionamiento.

Resultados de la inspección realizada antes del inicio del proceso.

Ejemplares de los materiales impresos con el lote, excepto cajas colectivas y envases.

Firma de la persona que imprimió los materiales y de la que inspeccionó dicha impresión.

Resultados de la inspección realizada durante el acondicionamiento.

Registro del dictamen de aprobación o rechazo del producto por Control de Calidad.

Fechas de inicio y término del acondicionamiento.

Registro del rendimiento final, conciliación y justificación de mermas y excesos significativos.

Registro de aprobación o rechazo de la documentación de la orden hecha por Control de Calidad.

34.- ¿Qué tipo de jabón es utilizado por el personal operativo en los sanitarios?

35.- ¿Qué tipo de secadores utiliza el personal operativo en los sanitarios?

36.- El almacén cuenta con las siguientes áreas:

Área de recepción de materias primas y materiales.

Área de muestreo que evite la contaminación cruzada, durante la toma de muestras.

Área de cuarentena.

Área de materias primas y materiales aprobados.

Área para materias primas sujetas a control especial,

(materias primas antibióticos).

Area de surtido de materias primas.

Area de materias primas destinadas a destrucción.

Area de devoluciones.

Almacén de productos inflamables.

Almacén de graneles.

Area de cuarentena de producto terminado.

Almacén de productos terminados aprobados.

37.-¿Existe un procedimiento para la recepción, identificación y manejo de materias primas y materiales?

38.-¿Existen etiquetas de identificación de materias primas y materiales que indiquen la situación del producto (cuarentena, aprobado, o rechazado).

39.- Existe un procedimiento de calibración de los equipos, que contenga los siguientes datos:

Nombre del equipo o instrumento.

Plano del equipo o instrumento.

Instrucciones sobre la calibración del equipo o instrumento.

Programa de calibración y verificación.

Designación del responsable de la calibración de cada equipo o instrumento.

40.-¿Existe un procedimiento para el manejo de devoluciones?

41.-¿Cuántos producto/proceso están validados?

42.-¿Existe un programa de calibración de instrumentos y aparatos?

43.- Existen procedimientos de mantenimiento preventivo que cuenten con la siguiente información:

Nombre del equipo o instrumento.

Plano del equipo o instrumento.

Método de armado y desarmado del equipo.

Descripción del alcance del mantenimiento que se le hace al equipo o instrumento.

Designación del responsable de dar el mantenimiento preventivo.

Registro individual del mantenimiento.

44.-¿Cuál es el porcentaje de tuberías y cañerías que cuentan con identificación, que indique el material que conducen?

45.-¿Cuál es el porcentaje de cañerías que cuentan con un dispositivo para evitar el sifoneo?

## CONCLUSIONES.

En el trabajo realizado se cumplieron los objetivos planteados al inicio del mismo.

- a) El cumplimiento de las prácticas Adecuadas de Manufactura (PAM's) de las Prácticas Adecuadas de Laboratorio (PAL's), esta interrelacionado con el cumplimiento de los puntos observados durante la realización de una Auditoría de Calidad.
- b) La realización de una Auditoría nos proporciona una visión completa del Programa de Aseguramiento de Calidad, dentro de una compañía.
- c) La implementación de un programa de Auto-auditorías dentro de una empresa es favorable, ya que permite corregir desviaciones presentes a las Prácticas Adecuadas de Manufactura e implementar acciones de mejora, lo que redundará en un mayor nivel de calidad en los productos farmacéuticos elaborados.
- d) Con el propósito de ayudar en la realización de auto-auditorías fué incluida una lista de verificación, está puede ser aplicada a Compañías Farmacéuticas Nacionales e internacionales.

## B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Steinborn Leonard. "Quality Assurance Manual, For the Pharmaceutical and Medical Device Industries".  
Interpharm press Prairie view III, USA (1984).
- 2.- Hernández Valerio. "Auditorías Técnicas de Calidad".  
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 17, 3 (1986).
- 3.- "Quality Management and Quality Siston Elements-Guidelines".  
American Nacional Standard. American Society for Quality Control. ANSI/ASQC  
Standard Q94-1987.
- 4.- "Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica".  
Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura para la  
Industria Farmacéutica, A.C. México (1989).
- 5.- "Federal Standard Clean Room and Work Station Requeriments, Controlled Environment".  
FED-SID-209 D. FDA USA (1978).
- 6.- "Guidelines on Sterile Drug Product by Aseptic Processing".  
Center of Drugs and Biologics and Office of Regulatory Affairs. FDA (1987).
- 7.- "Guide to Good Manufacturig Practice for Medicinal Products".  
International Drug GMP's. European Economic Community (1990).
- 8.- Couriel Benito D. "Validación de Procesos Farmacéuticos".  
Asociación Farmacéutica Mexicana y Centro de Desarrollo e Investigación  
Farmacéutica, A.C. México (1982).

ESTA TESIS NO BEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 9.- "Guía de Procedimientos Adecuados para el Laboratorio Analítico":  
Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas para la Industria Farmacéutica, A.C. México (1989).
- 10.- "Instructivos Relativos a Disposiciones sobre Seguridad e Higiene en el Trabajo":  
Diario Oficial de la Federación. México (1991).
- 11.- Norma Oficial **NOR-CCA-31** .Registro de Descargas de Aguas Residuales.  
Diario Oficial de la Federación. México (1991).
- 12.- "Requisitos para el Trámite de Registro Sanitario de Medicamentos en México":  
Dirección General de Control de Insumos para la Salud y Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica. México (1990).
- 13.- "Guía para la Autorización de Venta de Producto Terminado Antibiótico por el Responsable Sanitario de la Empresa":  
Dirección General de Control de Insumos para la Salud y Dirección de Regulación Sanitaria de Establecimientos. Secretaría de Salud. México (1987).
- 14.- "Guía de Validación de Proveedores":  
Dirección General de Control de Insumos para la Salud y Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica. México (1990).
- 15.- "Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Farmoquímicos":  
Dirección General de Control de Insumos para la Salud. México (1991).