



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

32  
29.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

**"IMPORTANCIA DE LOS PROTOCOLOS DE  
FABRICACION PARA LA ELABORACION  
DE PRODUCTOS EN LA INDUSTRIA  
FARMACEUTICA"**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
ANGELICA ESPERANZA HERNANDEZ NAVA

ASESOR: Q.F.B. LUIS ESTRADA FLORES

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

260664

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX., 1998



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



REPUBLICA NACIONAL  
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

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

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Importancia de los protocolos de Fabricación para la elaboración de  
productos en la Industria Farmacéutica.

que presenta la pasante: Angélica Esperanza Hernández Nava  
con número de cuenta: 8203497-5 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 17 de Noviembre de 1997

PRESIDENTE	<u>M. en C. Vicente Alonso Pérez</u>	
VOCAL	<u>D.A.R. Juan José Díaz Esquivel</u>	
SECRETARIO	<u>O.F.B. Luis Estrada Flores</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>O.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M. en C. Efrén Hernández Baltazar</u>	

GRACIAS A DIOS PORQUE SIEMPRE ESTA CONMIGO

POR LOS RECUERDOS MARAVILLOSOS QUE  
TENGO DE TI Y POR QUE SE QUE NO TE  
AGRADARÍA QUE ESTO QUEDARA  
INCONCLUSO.  
CON MUCHO AMOR TE DEDICO ESTE TRABAJO.  
PADRE SIEMPRE ESTAS EN MIS PENSAMIENTOS.

A MI MADRE, GRACIAS SER MI MEJOR AMIGA.  
PERO SOBRE TODO POR EL APOYO QUE  
SIEMPRE ENCUENTRO EN TI,  
TE AMO NEGRITA.

RUBÉN  
GRACIAS POR HACERME SENTIR UNA MUJER AMADA  
Y POR CREER EN MI.

CLAUDIA  
HEMOS COMPARTIDO MOMENTOS TRISTES QUE NOS HAN SERVIDO  
PARA MADURAR Y QUERERNOS MÁS.

ANDRÉS  
GRACIAS POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO.

DOY GRACIAS POR SU APOYO Y CONFIANZA  
A TODOS LOS QUE HASTA HOY  
HAN SIDO MIS JEFES.  
SOBRE TODO  
PORQUE SON MIS AMIGOS.

AL Q.F.B. LUIS ESTRADA FLORES  
GRACIAS  
PORQUE ES PARTE DE ESTA REALIZACIÓN.

*SUERTE SE LLAMA A LO QUE SUCEDE CUANDO  
SE REÚNEN LA PREPARACIÓN Y LA OPORTUNIDAD.*  
ELMER LETTERMAN

# ÍNDICE

	PÁGINAS
<b>OBJETIVOS</b> .....	5
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>UTILIDAD DEL TRABAJO</b> .....	8
<b>ORGANIZACIÓN DE TRABAJO</b> .....	11
<b>CAPITULO 1 BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA MANEJO DE DOCUMENTACIÓN</b>	
1.1 Antecedentes de Buenas Prácticas de Manufactura.....	16
1.2 Situación Actual.....	17
1.3 Documentación.....	19
1.4 Manejo de la documentación en Aseguramiento de la Calidad.....	21
1.5 Corrección de documentos.....	24
1.6 Destrucción de documentos obsoletos. ....	25
1.7 Requisitos necesarios antes de iniciar la fabricación.....	26
1.8 Requisitos necesarios durante el proceso de manufactura.....	26
1.9 Requisitos necesarios una vez terminado el proceso de fabricación .....	27
1.10 Controles de Acondicionamiento. ....	28
1.11 Arranques de línea.....	29
1.12 Liberación del producto y almacenamiento o cuarentena.....	29
1.13 Despeje de línea.....	30
1.14 Equipo.....	30
1.15 Contaminaciones.....	31
<b>CAPITULO 2 PROTOCOLO DE MANUFACTURA</b>	
2.1 Definiciones.....	34
2.2 Estructura.....	36
2.3 Manejo.....	38

### CAPITULO 3 MANEJO DE CÓDIGOS Y SU IMPORTANCIA EN LA DOCUMENTACIÓN

3.1 Definición.....	56
3.2 Importancia.....	56
3.3 Manejo.....	58
3.4 Estructura .....	67
3.5 Necesidad de crear una estructura.....	69

### CAPITULO 4 ESPECIFICACIONES EN LA DOCUMENTACIÓN

4.1 Definiciones.....	76
4.2 Estructura.....	77
4.3 Manejo.....	78

### CAPITULO 5 ASIGNACIÓN DE NÚMERO DE LOTE

5.1 Definiciones.....	93
5.2 Generalidades.....	94
5.3 Mecánica de la asignación de Números de Lote de materias primas y materiales de empaque.....	95
5.4 Número de Lote en Producción.....	98
5.5 Un proceso común de asignación de Números de Lote en Laboratorio farmacéutico.....	99

### CAPITULO 6 PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN

6.1 Definiciones.....	103
6.2 Generalidades.....	103
6.3 Capacitación.....	106
6.4 Consideraciones de un procedimiento estándar de operación.....	108
6.5 Estructura general de un procedimiento.....	109

### CAPITULO 7 CONTROL DE CAMBIOS

7.1 Definiciones.....	124
7.2 Generalidades.....	125
7.3 Áreas involucradas en la aceptación del Control de Cambios.....	131

**CAPITULO 8 PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO**

8.1 Definiciones.....	137
8.2 Manejo.....	137

<b>ANÁLISIS DE RESULTADOS</b> .....	153
-------------------------------------	-----

<b>CONCLUSIONES</b> .....	159
---------------------------	-----

<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	160
---------------------------	-----

**TABLAS**

TABLA 2.01 CARÁTULA.....	41
TABLA 2.02 EQUIPO E INSTRUCCIONES GENERALES.....	42
TABLA 2.03 LISTA DE VERIFICACIÓN (CHECK LIST).....	43
TABLA 2.04 PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.....	46
TABLA 2.05 CÁLCULOS DE RENDIMIENTO DE MEZCLA.....	47
TABLA 2.06 PROCEDIMIENTO DE TABLEADO.....	48
TABLA 2.07 ESPECIFICACIONES DE TABLEADO.....	49
TABLA 2.08 GRÁFICA DE CONTROL DE PESO.....	50
TABLA 2.09 GRÁFICA DE ESPESOR Y DUREZA.....	51
TABLA 2.10 CONTROL DE APARIENCIA.....	52
TABLA 2.11 CONTROL DE RENDIMIENTOS.....	53
TABLA 2.12 DOCUMENTOS ANEXOS.....	54
TABLA 2.13 LISTA DE REVISIONES.....	55
TABLA 3.01 ESTRUCTURA TENTATIVA PARA DISEÑAR UN CÓDIGO DE 8 POSICIONES NUMÉRICAS.....	58
TABLA 3.02 FORMATO DE SOLICITUD DE CÓDIGO E INFORMACIÓN NECESARIA.....	60
TABLA 3.03 FORMATO DE ESTRUCTURA DE UN PRODUCTO.....	68
TABLA 3.04 RUTA DE FABRICACIÓN.....	69
TABLA 3.05 FÓRMULA NUEVA O REFORMULACIÓN.....	70
TABLA 3.06 ESTRUCTURA DEL GRANEL.....	70
TABLA 3.07 PRESENTACIÓN QUE SE MANEJA EN EL PROTOCOLO DE FABRICACIÓN.....	71
TABLA 3.08 SOLICITUD DE MATERIALES PARA EL ACONDICIONAMIENTO DE UN PRODUCTO NUEVO.....	71
TABLA 3.09 ESTRUCTURA DE ACONDICIONAMIENTO.....	72
TABLA 3.10 PRESENTACIÓN QUE SE MANEJA EN EL PROTOCOLO DE FABRICACIÓN DE ACONDICIONAMIENTO.....	72
TABLA 3.11 ACONDICIONAMIENTO CUANDO HAY UNA REFORMULACIÓN.....	73
TABLA 3.12 SOLICITUD DE CAMBIO A ESTRUCTURAS DE ACONDICIONAMIENTO.....	74

FIGURA 1.....	75
TABLA 4.01 ESPECIFICACIÓN DE PROVEEDOR DE MATERIAL DE EMPAQUE.....	79
TABLA 4.02 ESPECIFICACIÓN DE MATERIAL DE EMPAQUE DE LABORATORIO FARMACÉUTICO.....	81
TABLA 4.03 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA.....	84
TABLA 4.04 ESPECIFICACIÓN INTERNA DE MATERIA PRIMA.....	85
TABLA 4.05 CARÁTULA DE FÓRMULA MAESTRA.....	89
TABLA 4.06 EQUIPO EN FÓRMULA MAESTRA.....	89
TABLA 4.07 MATERIAL DE EMPAQUE.....	90
TABLA 4.08 PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.....	90
TABLA 4.09 MÉTODO GENERAL DE MANUFACTURA.....	90
TABLA 4.10 PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.....	91
TABLA 4.11 PRECAUCIONES.....	91
TABLA 4.12 CONDICIONES DE SEGURIDAD.....	91
TABLA 4.13 ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD.....	92
TABLA 4.14 RENDIMIENTO Y LISTA DE REVISIONES.....	92
TABLA 5.01 ETIQUETA DE CUARENTENA.....	97
TABLA 5.02 ETIQUETA DE LIBERACIÓN.....	98
TABLA 5.03 ETIQUETA DE RECHAZO.....	98
TABLA 5.04 CODIFICACIÓN DE UN GRANEL.....	100
TABLA 5.05 CODIFICACIÓN DE UN PRODUCTO INTERMEDIO.....	100
TABLA 6.01 PROCEDIMIENTO DE EMISIÓN DE PROTOCOLOS DE FABRICACIÓN DE MANUFACTURA Y ACONDICIONAMIENTO.....	117
TABLA 7.01 PROPUESTA DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CAMBIOS.....	135
TABLA 8.01 CARÁTULA DE PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO.....	139
TABLA 8.02 INSTRUCCIONES GENERALES.....	140
TABLA 8.03 PROCEDIMIENTO DE EMPAQUE.....	141
TABLA 8.04 INSTRUCCIONES DE REGISTRO DE CONTROLES EN PROCESO.....	142
TABLA 8.05 FORMATO DE CONTROL DE PRUEBAS AL VACÍO.....	143
TABLA 8.06 FORMATO DE REGISTRO DE CONTROLES EN PROCESO.....	146
TABLA 8.07 CONTROL DE RENDIMIENTOS.....	148
TABLA 8.08 FORMATO DE CONCILIACIÓN DEL MATERIAL.....	149
TABLA 8.09 LISTA DE VERIFICACIÓN (CHECK LIST) DE DOCUMENTOS ANEXADOS.....	150
TABLA 8.10 LISTA DE REVISIONES.....	151
TABLA 8.11 FORMATO DE ORDEN PARA CODIFICADO.....	152
FIGURA 2.....	158



**IMPORTANCIA DE LOS PROTOCOLOS DE FABRICACIÓN PARA ELABORACIÓN DE  
PRODUCTOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.**

**OBJETIVOS**

- **Mostrar el proceso de elaboración de Protocolos de Fabricación en la Industria Farmacéutica.**
- **Analizar la importancia que tienen los Protocolos de Fabricación en la Industria Farmacéutica.**
- **Mostrar la importancia que tiene el documentar los procesos y como esto beneficia a la calidad de los productos.**

## INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene el propósito de dar a conocer como es la elaboración y el manejo de Protocolos de Fabricación en un Laboratorio Farmacéutico a través de un ejemplo de organización típico que es seguido por distintos laboratorios en la actualidad y a la vez pretende ser un apoyo académico para que los estudiantes conozcan la importancia que tienen los Protocolos de Fabricación en el manejo de documentos en la industria farmacéutica

La importancia que tienen estos para el área productiva es fundamental ya que todo lo que se realiza en un proceso de Producción debe estar documentado, con referencia a lo que se esta haciendo, ya que la documentación es una herramienta que aporta certeza y seguridad a la planta laboral

Antes de existir los Protocolos de Fabricación, los operadores (personal laboral) para la realización de sus actividades, tenían a su lado un supervisor de tiempo completo, para indicarles lo que tenían que hacer y como; pero al cambiarles de supervisor los procesos de fabricación sufrían modificaciones; y viceversa si el operador se cambiaba. En la actualidad con los Protocolos de Fabricación las instrucciones están escritas y el cambio de supervisor y/o de operador no significa cambio en el proceso de fabricación. Esto elimina errores y esa disminución de errores se refleja en calidad y costo del producto.

Aun así, actualmente existen compañías que no tienen documentos y manuales completos. Muchas no tienen procedimientos formales escritos y dependen únicamente de la experiencia de las personas que ejecutan las tareas. 70

Actualmente hay una serie de procedimientos normalizados que sirven para calificar el sistema o forma de administrar la calidad de una empresa. Estos procedimientos normalizados, no son regulaciones gubernamentales, ni tampoco estándares de calidad que deban ser cumplidos por los productos. Las Normas de calidad conocidas como ISO 9000 buscan implantar un patrón único que sirva para garantizar la calidad de un producto o servicio sin importar el sitio de origen. 3

Las Normas que constituyen ISO 9000 enfatizan el establecimiento de procedimientos tanto en la práctica como en forma escrita, por lo que es necesario preparar manuales de calidad, procedimientos de manufactura, instrucciones de trabajo así como el seguimiento de los materiales en la planta de Producción, desde la forma de materia prima hasta que su transformación finaliza en forma de producto terminado; es importante considerar que para la implantación de las Normas ISO 9000 es importante seguir una estrategia. 65

## UTILIDAD DEL TRABAJO

El sistema de documentación es la corriente de una corporación.

La documentación es un vehículo que reactiva la comunicación, diseñado primeramente para ser útil. Esta debe ser además lo suficientemente flexible para crecer y cambiar con la compañía

Últimamente hay diferentes puntos de vista reflejados en que hay de hecho 2 tipos de usuarios. personal de manufactura, que es quien interacciona diariamente con los sistemas y necesita conocer que hacer y como hacerlo, y por otro lado esta el personal administrativo (regulatorio, desarrollo, finanzas, mercadeo), quien debe entender e interactuar con los sistemas de referencia.

El personal de manufactura debe entender exactamente que herramientas y que habilidades se necesitan para hacer el trabajo, todo esto le sirve para elaborar la documentación en la que explique con detalle sus funciones.

El fundamento de la documentación es el de una decisión responsable, es integral a la filosofía de Buenas Prácticas de Manufactura. <sup>57</sup> Esto parece obvio cuando uno considera la necesidad de documentar los fundamentos para cambiar una especificación, antes de el diseño de un sistema de documentación. Sin los fundamentos, sin las guías para tomar una decisión el sistema seria vulnerable, presentaría mayor inconsistencia y el trabajo procedería muy lentamente.

La documentación juega un rol vital en el éxito de un proyecto,<sup>36</sup> desde iniciar la documentación del proyecto, hasta su certificación final. <sup>47</sup>

Si el sistema de documentación no está bien encausado costaría tiempo y dinero, además provocaría un descontrol total entre usuarios - como ha sido enfatizado tan dramáticamente en las Normas de la Organización Internacional de Estándares ISO 9000.

Las Normas ISO 9000 son una propuesta seria de Aseguramiento de la Calidad y se refieren a la capacidad del fabricante para producir un producto en forma ordenada y confiable según las necesidades y especificaciones del comprador. <sup>35</sup>

Para las empresas, las Normas son un instrumento para acreditar su producto a niveles nacional e internacional. Las Normas ISO aseguran que el producto tiene procedimientos estándar, y a los compradores les resulta más atractivo adquirir un producto que cuenta con certificado porque significa que es confiable. <sup>i</sup>

En la medida que una norma internacional va adquiriendo peso, se convierte en más útil porque entonces se habla el mismo idioma. <sup>48</sup>

Pero es importante mencionar que una compañía que se haya registrado para ISO 9000 puede atestiguar que tiene un sistema de calidad documentado, que está completamente desplegado y seguido constantemente, pero no implica necesariamente que produce productos de mayor calidad que los de la competencia. <sup>52</sup>

Un buen diseño de un sistema de documentación asegura que el estándar de calidad sea encontrado rutinariamente, minimiza el potencial de error, disminuye tiempo cuando los desviaciones o fallas ocurren y sirve como herramienta portátil para la línea trabajadora y administrativa.

El documentar se debe ver como una oportunidad para atar cabos sueltos y corregir los procesos que se hayan desajustado con el tiempo.

Un pobre diseño del sistema de documentación es una carga para todos

Un buen sistema de documentación asegura calidad ya que hay una disminución de reprocesos, de desperdicio, el personal se vuelve mas consciente del porque hacer las cosas de determinada manera, esta mas dispuesto a sugerir cambios, documentando en la forma que debe hacerse, los clientes saben que hacemos productos de calidad y que esa calidad es constante desde el momento en que se diseña el producto.

Los aspectos a mencionar son básicos para la implementación de un buen sistema de Aseguramiento de la Calidad, para poder fabricar los productos en un tiempo pactado y con las características requeridas.

Los documentos son nuestra herramienta de apoyo para escribir y evidenciar lo que decimos hacer, *todo debe estar registrado para lograr un buen sistema administrativo y alcanzar beneficios económicos al tener productos de calidad.*

## ORGANIZACIÓN DE TRABAJO

Para referirse al manejo de la documentación se necesita conocer a los departamentos que están relacionados y su función de estos ya que se involucran en el proceso administrativo, haciendo mención solamente a los que se relacionan con los temas a tratar.

Dentro de la Dirección Industrial hay varias Gerencias:

**Gerencia de calidad.**- Su función en el proceso administrativo es primordial, aquí se analizan, inspeccionan, auditan, controlan todo lo relacionado para cumplir con parámetros de calidad como son materias primas, materiales de empaque, graneles, procesos, producto terminado y así ofrecer al cliente productos que sean seguros y eficaces.

Tiene la responsabilidad de proveer a todos los involucrados la evidencia necesaria para establecer que la garantía de los productos farmacéuticos se esta logrando satisfactoriamente. Dentro de cada gerencia se encuentran varias áreas.

-Aseguramiento de la Calidad, aquí se resguardan los originales de lo que son fórmulas maestras (especificaciones de producto), Protocolos de Fabricación de manufactura y acondicionamiento, registros de fórmulas, especificaciones de materias primas, de material de empaque, Procedimientos Estándar de Operación; se hacen las liberaciones de los productos, se archiva toda la documentación generada para la fabricación de un producto. //

-Desarrollo de Proveedores es una área que está muy relacionada con el departamento de compras, ya que antes de elegir a un proveedor, se hace una selección de varios proveedores y se decide por el más confiable en cuanto a calidad, tiempos de entrega y costos.

-Inspección de Materiales y muestreo de materias primas. Aquí se realiza el muestreo de materias primas y materiales de empaque para la aceptación o rechazo al proveedor de estos ya que deben cumplir ciertas especificaciones antes de poder ser utilizados. Tales muestras se envían a control químico.

-Control Químico es el área donde se analizan las materias primas, se hacen validaciones de las técnicas analíticas, se realizan estudios de estabilidad de los productos.

-Auditoría es donde se hacen los programas para la realización de autoinspecciones de todo el personal, para que cada quien con asesoría de un auditor evalúe y mejore sus funciones, se tiene el archivo de Controles de Cambio (CAPITULO 7), se programan auditorías para los productos formando grupos interdisciplinarios, se evalúan quejas de clientes, se realizan auditorías a artículos o productos en los que en algún momento pasó desapercibido algún control al proceso.

Gerencia de logística.- Dentro de esta se realiza la programación de los inventarios que se necesitan para producir y entregar el producto al área de ventas en el tiempo pactado.

Planear, adquirir y programar la utilización de los recursos materiales de la compañía, necesarios para satisfacer las demandas del mercado.



-Área de Planeación y Control de Inventarios, donde se planea que es lo que se necesita comprar, se indica a compras para cuando se necesita el artículo (respetando los tiempos de entrega), se asignan los códigos que manejan los artículos, graneles, productos; así como la fecha en que podrá contarse con estos (fecha de efectividad).

-Área de Compras es en donde se realizan los pedidos tanto de artículos del país, importaciones, se trabaja con desarrollo de proveedores para negociar con los proveedores buenos precios. Se compran graneles y productos de importación.

**Gerencia de Servicios Técnicos.-** Este departamento da el soporte técnico que se necesita para producir un nuevo producto o algún cambio en los procesos, aquí se realiza lo que es la *especificación de producto* y que conocemos como fórmula maestra (CAPITULO 4). Su función principal es evaluar, mejorar y asesorar los procesos operacionales y de servicio de la empresa.

-Validación de Procesos, en esta área se realiza la calificación de instalaciones, equipos y servicios, además se validan y revalidan procesos, se da seguimiento a todo lo que involucra la Producción de un producto y poder mejorar los procesos.

-Desarrollo Farmacéutico es el área donde se da inicio con las ideas de futuros procesos con nuevas reformulaciones, hasta llegar a la implementación de las nuevas formulaciones en el área productiva. Se analizan los resultados para dar especificaciones que son con las que finalmente se trabajara el producto.

**Gerencia de Producción** - Es el departamento que trabaja con toda la documentación generada, es muy importante que las otras áreas hayan trabajado a conciencia para brindar a esta área un buen soporte técnico.

Esta gerencia lleva el control de varios procesos de fabricación para tabletas efervescentes, tabletas no efervescentes, grageas, óvulos, suspensiones, cremas, polvos, dispensario. Para cada proceso hay personal asignado, el cual es capacitado por supervisores, jefes y la misma gerencia para que conozcan el manejo de los procesos, procedimientos estándar de operación, reglas de seguridad y Buenas Prácticas de Manufactura. Su función principal es fabricar productos dentro de especificaciones en las cantidades y tiempos requeridos.

**Gerencia de Ingeniería**.- En este departamento se elaboran las estructuras de los productos, las cuales antes de su implementación son costeadas en el sistema de computo en coordinación con el área de costos, con el fin de analizar si estas convienen a la compañía.

Se lleva un control de los gastos generados en las gerencias que conforman la dirección industrial; se maneja el control de compra de equipos.

-Área de Ingeniería de Empaques se elaboran especificaciones de materiales de empaque de todos los productos, se van desarrollando desde que surge la idea de mercadotecnia o por cambios en estos ya sea para mejorar la maquinabilidad en Producción, o por cambios en textos de marbete. También se hace el dibujo de cada material que es de donde surge el negativo para la fabricación de materiales.

-Área de Ingeniería Industrial es en donde se manejan los proyectos de compra de equipos. Rutas de fabricación (tiempos y mano de obra que se gasta para la Producción de los productos).

-Área Contable se lleva el estudio de ahorro de gastos en proyectos de mejora, el impacto que tendrá un nuevo producto o una nueva presentación en cuanto a costos.

-Área de Ingeniería de Producto se realizan las estructuras de los productos, se lleva el manejo de códigos que llevarán los Protocolos de Fabricación de manufactura y de acondicionamiento. Se lleva el control de alta de códigos de materiales y cantidades en estructuras; en colaboración con el *área de planeación y control de inventarios* se manejan en el sistema de computación de la empresa, las fechas de efectividad para materiales de empaque, materias primas y nuevas presentaciones de productos.

---

## CAPITULO 1.- BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

### 1.1 Antecedentes de Buenas Practicas de Manufactura

El requisito principal para vender productos farmacéuticos para consumo en los Estados Unidos de América es cumplir con la regulación titulada Buenas Practicas de Manufactura. cGMP sus siglas en ingles "Current Good Manufacturing Practices"; estas practicas surgieron como reacción del gobierno de los Estados Unidos a una serie de sucesos que hicieron evidente la necesidad de una regulación que controlara la manufactura de medicamentos y alimentos para consumo humano.

A principios del siglo el Sr. Upton Sinclair publica un libro titulado "la jungla", que describe condiciones del manejo de la carne en el mercado de los Estados Unidos. Tan impactante fue esta publicación que la población norteamericana redujo más de un 50% el consumo de la carne. Como reacción a esta situación, el presidente Theodore Roosevelt convenció al Congreso de los Estados Unidos para crear en 1906 las primeras Leyes Federales sobre medicamentos y alimentos con el fin primordial de prevenir adulteraciones. De esta manera, nació una entidad gubernamental que se conoce hoy como la administración de fármacos y alimentos (FDA, por sus siglas en ingles "Food and Drug Administration

En 1938, el consumo de un medicamento causa la muerte de unas personas y, como consecuencia, la FDA prepara el acta federal sobre Alimentos, Fármacos y Cosméticos, que se convierte en las primeras Buenas Prácticas de Manufactura. El mensaje principal en esta ocasión era el poder-

---

demostrar la seguridad del producto. El acta requería que se le presentara a la FDA evidencia de seguridad antes de mercadear el producto.

Ya en 1962, también como resultado de otro incidente surge la enmienda Ketruve - Harris, que requiere que la industria farmacéutica, no sólo demuestre la seguridad del producto, sino también su eficacia

Durante unos 17 años el ambiente regulatorio de los Estados Unidos fue evolucionando a la par con el crecimiento de la industria farmacéutica. Otra tragedia con un producto parenteral contaminado provocó aun más regulaciones y controles. Para 1979 se aprueban las nuevas Prácticas de Manufactura que están en vigor actualmente. Estas últimas ya traen el fin principal de ser ley sustantiva bajo el acta del Gobierno Federal Norteamericano 74

## 1.2 Situación actual

Vendemos productos farmacéuticos por que la gente confía en nosotros, saben que nuestros productos son seguros, puros y efectivos. Por lo que es importante considerar la manera de como hacemos nuestro trabajo, ya que afecta la salud de millones de personas que usan nuestros productos.

Las Buenas Prácticas de Manufactura son un conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí, para asegurar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan durante el periodo de vida -

---

útil, la identidad, potencia, pureza , concentración e inocuidad requeridas para su uso y así lograr que éstos lleguen al consumidor con las características de calidad con que fueron diseñados.

Con el fin de asegurar que todo lo que se produce sea seguro, puro y efectivo en las industrias farmacéuticas la Secretaria de Salud evalúa la instalación, registros, equipos, procesos, rotulación de materiales de empaque, materias primas, Protocolos de Fabricación, estudios de estabilidad, producto terminado, distribución y la manera en que trabajamos.

El manejo de materias primas y materiales de empaque requieren un alto grado de seguridad para evitar riesgos y confusiones; estos finalmente nos conducen a la identidad del producto.

Es muy importante que todas las materias primas, materiales de empaque, graneles y producto terminado estén exentos de materiales ajenos a lo que se tiene identificado y que nos da la pureza de nuestro producto.

Concentración es la cantidad de Fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso o unidad dosis/volumen.

Potencia es la actividad Biológica del producto expresada en términos de unidades comparada con una sustancia farmacéutica de referencia. <sup>30</sup>

Para identificar una sustancia se comprueban sus características organolépticas(sabor, color, olor), físicas(Punto de fusión, densidad) y fisicoquímicas(solubilidad, infrarrojo) <sup>17</sup>

---

### 1.3 Documentación

La función primaria de un sistema de documentación en Buenas Practicas de Manufactura es establecer, monitorear y documentar calidad.

La documentación es una necesidad primaria en cualquier sistema de Calidad.

Sus propósitos son definir el sistema de control, para reducir el riesgo de error que produce la comunicación oral y permita la investigación y búsqueda de productos defectivos.

El sistema de documentación debe ser tal que la historia de cada producto incluyendo el uso y disposición de materias primas, materiales de empaque, materiales intermedios, producto a granel y producto terminado pueda ser determinada.

Toda la documentación deberá estar de acuerdo con los requerimientos de la compañía, regulatorios y farmacopeicos

Deberá existir un sistema que asegure que:

La aprobación, emisión, actualización de documentos debe ser por personas autorizadas

Se debe evitar en cualquier momento, el uso de un documento no aprobado o incompleto

Los documentos deben ser guardados en un sitio seguro que generalmente es el departamento de Aseguramiento de la Calidad, el área de Aseguramiento de la Calidad es responsable de auditar, métodos, resultados, sistemas y procesos.<sup>53</sup>

---

Aunque no solo se trata de desarrollar planes, estrategias u objetivos sino implantarlos, vigilar y evaluar su evolución dentro de la empresa y la percepción de dichos aspectos por parte de todas las áreas que lo integran.

Para lograr esta vigilancia y evaluación sobre la evolución de los planes, estrategias y objetivos, la alta dirección requiere de una herramienta que le permita examinar y verificar de manera real y objetiva el cumplimiento de los mismos, de tal forma que se conozca el estado actual y las funciones o actividades que requieren de mejoras y se garantice su implantación e implementación; a esta herramienta se le denomina auditoría de calidad.

Cabe hacer hincapié que la aplicación de esta herramienta no es nada fácil, debido a que se enfrenta a dos problemas casi genéricos en la mayoría de las empresas: El desorden y la resistencia al cambio presentado por ejecutivos, administradores y algunos mandos intermedios.

Una explicación posible a las situaciones tales como el desorden y la resistencia, es que son debidas al desconocimiento de lo que es una auditoría de calidad, esta es casi siempre relacionada con la auditoría contable, surgiendo pánico y temor por las implicaciones y resultados que se pueden tener, no tanto a nivel empresa o área, sino a la situación personal y laboral.

Este temor implica que el personal piense que la empresa desconfía de su trabajo y cuando siempre se ha trabajado de cierta forma se tiene la creencia que la forma de trabajar es correcta y que la empresa nunca ha sido afectada con devoluciones o rechazos que entonces no hay problemas para una auditoría.



---

Por lo que se deben dar a conocer los propósitos y beneficios que ofrece la auditoría de calidad y la necesidad de que todo el personal participe activamente ya que esta actividad nos ayuda a integrar las actividades productivas y administrativas de la empresa y por ende el desorden y resistencia tienden a disminuir.

La auditoría de calidad es una actividad documental realizada de acuerdo a procedimientos y evidencias objetivas, para medir el grado de apego de la empresa y de su personal de acuerdo a políticas y objetivos establecidos.

Como los sistemas y procesos son cambiados muchas veces el área de auditoría establece el sistema de Control de Cambios que tiene como función recopilar las discrepancias en los Protocolos de Fabricación, Procedimientos Estándar de Operación y en todo lo que afecte la validación del producto. 41

#### 1.4 Manejo de la documentación en Aseguramiento de la Calidad

La documentación debe proporcionar los medios que garanticen y verifiquen que los productos y servicios han sido diseñados, producidos y liberados en conformidad con las especificaciones establecidas y aprobadas.

Las responsabilidades concernientes a la emisión, aprobación, difusión, archivo y áreas de almacenado de documentos deben estar claramente definidas asegurando el manejo correcto de estos.

---

La documentación que es aprobada por Aseguramiento de la Calidad debe emplearse para evaluar la Calidad de los materiales de la manufactura y de los productos para asegurar el cumplimiento de los estándares de Calidad a lo largo de la vida media del producto.

La documentación del producto incluye:

- Especificaciones del producto: fórmula maestra
- Monografías de control químico
- Procedimientos Estándar de Operación
- Marbetes autorizados por la Secretaria de Salud.
- Especificaciones de materiales de empaque
- Especificaciones de materias primas (principios activos y excipientes)
- Documentos maestros de la manufactura (protocolos de manufactura y acondicionamiento de productos manufacturados en planta)

En el caso de productos manufacturados en planta cada sobre contiene:

- Protocolo de Manufactura y su orden de Producción
- Etiquetas de área, equipo limpio
- Etiquetas de materia prima
- Reporte de análisis a granel
- Protocolo de acondicionamiento con su orden de Producción
- Etiquetas de área y equipo limpio
- Muestra de blister o tira o caja individual

- 
- Stencil (hoja llenada con los datos que identifican el producto terminado para su venta)
  - Reporte de producto terminado químico y/o microbiológico.

En el caso de productos de importación, productos terminados que se manufacturan en planta:

- Protocolo de acondicionamiento y orden de Producción
- Etiquetas de área y equipo limpio
- Muestra del producto y caja individual
- Reporte de análisis químico y/o reporte microbiológico

Para el caso de producto intermedio el sobre debe contener:

- Protocolo de Manufactura y orden
- Etiquetas de área y equipo limpio
- Reporte de análisis químico y/o análisis microbiológico

Esta documentación es esencial para definir los estándares de Calidad y metodología de prueba para los materiales y productos; para asegurar la consistencia de los productos de manufactura, la Calidad del producto y la satisfacción del consumidor.

---

Es importante revisar lo que haya sido revisado para evitar confusiones y errores ya que se pueden causar serias violaciones de las normas de Buenas Practicas de Manufactura (cGMP), como ejemplo se puede mencionar:

- Una etiqueta equivocada
- Instrucciones equivocadas
- Confusiones y errores en un registro
- Cantidad a surtir errónea en una formulación
- Descripción de una materia prima equivocada

### 1.5 Corrección de Documentos

Para la corrección de documentos y/o modificaciones realizadas en cualquier documento que intervenga en la fabricación de un producto se traza una línea horizontal o diagonal sobre el dato o cifra incorrecta, se anota el dato correcto en la parte superior o inferior y se pone la inicial del nombre y apellido paterno completo de la persona que hizo la corrección así como la fecha.

Nunca debemos utilizar para efectuar correcciones:

Etiquetas de papel , barniz corrector, borrones o tachaduras, correcciones o anotaciones a lápiz, no deben encimarse los números. Todo esto sirve para tener veracidad en los documentos y solo podrán ser archivados cumpliendo con lo antes mencionado.

---

## 1.6 Destrucción de Documentos Obsoletos

El manejo de destrucción de documentos obsoletos de producto terminado, materia prima, productos intermedios se les da un tiempo de vigencia que varía según las políticas de las corporaciones de las compañías para muchas es de 5-10 años, para otras es un año después de que el producto cumple con su fecha de vigencia.

Si consideramos que el tiempo establecido es de 5 años toda la documentación generada durante la fabricación de productos farmacéuticos deberá ser destruida una vez que cumpla 5 años de archivo. Si se trata de un producto de importación la documentación deberá ser destruida cumpliendo 5 años desde el momento en que se acondiciono.

Como la información es resguardada por Aseguramiento de la Calidad personal de ese departamento realizara la destrucción cada mes de documentos que cumplan 5 años de archivo eligiendo los sobres de los documentos a destruir.

Las tabletas se separan de los blisters o las tiras (de su contenedor), se colocan en bolsas de plástico, se pesan y se depositan en contenedores designados para muestras de desecho de confinamiento anotando en bitácora: nombre del producto, fecha, peso, nombre de la persona responsable.

La documentación generada en enero de 1993 debe ser destruida en enero de 1998.

---

### 1.7 Requisitos necesarios antes de iniciar la fabricación

- Verificar que las áreas, equipo y utensilios por emplear estén limpios.
- Verificar que no existan materiales y documentos de lotes fabricados anteriormente
- Verificar que el uniforme de trabajo y el equipo de seguridad estén limpios, y sean los adecuados.
- Verificar que se encuentre en el área la orden y el Protocolo de Fabricación del producto a manufacturar.
- Verificar que las materias primas para el producto sean las correctas y en las cantidades especificadas en la orden y en el Protocolo de Fabricación.

### 1.8 Requisitos necesarios durante el proceso de manufactura

Los controles indicados en el Protocolo de Manufactura deben ser llevados a cabo rigurosamente para obtener un producto de alta Calidad.

- Preparar el equipo que va a ser usado
- Se debe incluir la fecha en la cual los componentes fueron aprobados y entregados
- Todos los recipientes empleados, así como el equipo y áreas, deberán permanecer identificados durante todo el proceso, indicando el nombre del producto, el Número de Lote y fase del proceso.
- La adición de cada materia prima, deberá ser verificada por una segunda persona
- Cada paso del proceso de fabricación tiene que anotarse detalladamente

- 
- Al completar cada etapa de fabricación en un lugar asignado del Protocolo de Manufactura,
  - la persona encargada de realizar las instrucciones debe firmar inmediatamente después de realizar la instrucción.
  - la instrucción, así también por el responsable de supervisar el trabajo
  - Se deben realizar pruebas de control en proceso para asegurar que el producto responde a la especificación del producto
  - La identificación de la maquina en que fueron mezclados

#### 1.9 Requisitos necesarios una vez terminado el proceso de fabricación

- Se envía la muestra del lote manufacturado a control químico para su análisis químico y microbiológico (cuando se requiere) indicando quien y cuando se tomaron las muestras para el análisis de Calidad
- Los productos que se tengan en el proceso tienen que ser almacenados en recipientes identificados con código, nombre del producto, Número de Lote
- El rendimiento final así como cualquier rendimiento importante. Deberá anotarse en el Protocolo de Manufactura. Las mermas o excesos significativos deberán justificarse.
- Los graneles deberán identificarse con el nombre del producto, Número de Lote, cantidad, número de recipiente y número total de recipientes que contienen el granel, situación del producto (aprobado, rechazado o cuarentena).

- 
- Los resultados de los análisis deberán anexarse a la documentación del lote.
  - Cualquier producto a granel o en proceso, rechazado deberá estar debidamente identificado y no deberá utilizarse en pasos de fabricación posteriores.
  - No se puede acondicionar un granel si no cuenta con la etiqueta de aprobación que expide control químico.

#### 1.10 Controles de acondicionamiento

- Las operaciones de acondicionamiento deben realizarse de acuerdo a las instrucciones dadas en el protocolo de acondicionamiento y con los materiales especificados en la orden.
- Se documentará cada uno de los pasos efectuados en el acondicionado, llevando a cabo los controles correspondientes.
- Se aplicarán las normas adecuadas para el manejo y destrucción de materiales sobrantes al término del proceso.
- Las desviaciones que por alguna razón existieran, se documentarán y justificarán en la orden



---

### 1.11 Arranque de línea

- Área y equipo deben estar limpios e identificados con los datos del producto a acondicionar.
- Granel identificado y aprobado.
- Materiales surtidos identificados y aprobados.
- Personal portando el uniforme reglamentario limpio.
- Dispositivos de seguridad. 42
- Orden de Producción
- Protocolo de acondicionamiento autorizado
- Verificación de todos los materiales contra la orden de Producción.

### 1.12 liberación del producto y almacenamiento o cuarentena

- Una vez concluida la operación, se verificará que la orden haya cumplido con todos los datos y firmará el responsable de Producción, verificando Aseguramiento de la Calidad
- El producto pasa a cuarentena hasta que el departamento de Aseguramiento de la Calidad apruebe o rechace el producto
- Aseguramiento de la Calidad muestrea, analiza, para verificar la Calidad. Si es aprobado pasa a la venta; si es rechazado pasa al área restringida para ser reprocesado o restringido.
- Las cajas deben estar selladas y rotuladas con: El nombre del producto, presentación, el número de lote, la fecha de caducidad, código del producto, la cantidad de piezas por corrugado.

---

### 1.13 Despeje de línea

- Entrega de producto terminado al almacén
- Entrega de la documentación con la información correctamente registrada.
- Área y equipo identificados como sucio
- Toda la línea de acondicionamiento deberá estar libre de materiales utilizados anteriormente.

### 1.14 Equipo

Otra norma de Buenas Prácticas de Manufactura muy importante es que el equipo sea diseñado según el propósito que se requiera.

- El equipo tiene que estar hecho de materiales que no reaccionen o absorban ninguno de los componentes del producto.
- El equipo se debe colocar de manera que sea fácil limpiar. 37
- Debe tener un buen mantenimiento para tener el equipo funcionando en forma segura y eficaz.

Cada equipo debe contar con su propio número de identificación, su propia bitácora en la cual se indica cuando fue usado el equipo, para que se usó, cuando se limpio, quien lo limpio y su firma, la fecha de su próxima calibración, el numero de identificación del equipo debe aparecer en el registro del producto que esta siendo procesado.

---

## 1.15 Contaminaciones

Otra norma de Buenas Prácticas de Manufactura es la limpieza y el mantenimiento de equipos. El equipo y los utensilios de trabajo deben ser limpiados y mantenidos en forma sanitaria, para prevenir daño o contaminación que pueda afectar la seguridad, pureza o eficacia de nuestros productos, de acuerdo a de Buenas Prácticas de Manufactura hay 3 tipos de contaminación:

### A) de partículas o de objetos.-

Como higiene personal debemos prevenir la contaminación de partículas causada por caspa, pelos u otras partículas de la cabeza o la piel, o por objetos que puedan caer al producto como serian aretes, relojes, llaveros.

La forma de cumplir con Buenas Prácticas de Manufactura es usando cofia, cubrebocas, guantes, mascarilla o cualquier otro elemento necesario, con bolsillos vacíos, sin aretes, cadenas y relojes que además de afectar al producto, podría ser afectada su seguridad laboral al ser tomados cualquiera de estos objetos por alguna maquina.

Otra contaminación de partículas puede ser causada por ropa sucia o ropa que suelta hilachas, fibras u otras partículas, por lo que para cumplir con normas se requiere que usemos en nuestro trabajo ropa limpia libre de hilachas, fibras o partículas de cualquier clase, así como zapatos exclusivos para caminar por la planta.

---

## **B) contaminación cruzada.-**

Esta puede ser debida a un sistema de ventilación con filtros inadecuados, a los polvos de la formulación conducidos por la ventilación. Los materiales de desecho tienen que ser sacados del edificio y descartados en forma segura e higiénica. Los edificios tienen que estar reparados y en buenas condiciones. Se tienen que limpiar bien los cuartos al terminar la fabricación de un producto, para que al fabricar otro producto no se contamine con el anterior. 16

Cabe mencionar que es muy importante el diseño de las instalaciones para un buen funcionamiento y limpieza de las áreas productivas. 5

Con respecto a los componentes de empaque y rotulación deben ser removidos de las maquinas tan pronto como el tiraje se ha completado, para prevenir que los componentes recién usados se mezclen con los componentes del próximo tiraje cuando un lote ha sido rechazado.

## **C) Contaminación por microbios.-**

Para evitar la contaminación por microbios, el personal debe bañarse diariamente con agua y jabón, lavarse las manos después de ir al baño, no utilizar maquillaje dentro de las áreas productivas, ingerir alimentos solo en el comedor. Los microbios se encuentran en todo lo que no este esterilizado.

Cuando materias primas y materiales de empaque llegan a la planta inmediatamente después deben ser identificados, inspeccionados y puestos en cuarentena, hasta ser aprobados para su entrega

Para asegurar que cumplan con especificaciones y que no estén contaminados; todos los

---

recipientes deben ser cuidadosamente sellados de nuevo una vez que las muestras han sido obtenidas

Procedimientos de manejo y almacenamiento de materias primas y materiales de empaque deberán ser establecidos para prevenir contaminaciones de insectos, microorganismos y roedores; todo esto en coordinación entre compras, Producción y departamentos de Control de Calidad en la selección y recepción de materiales. 6

Si algún material o componente no llena estos requisitos es rechazado o descartado.

Si estos son aceptados, entonces todos los recipientes deben ser almacenados en forma segura para prevenir cualquier daño o contaminación

Tanto para el almacenamiento de sustancias y en las soluciones preparadas del Laboratorio de Control Químico, en ambos casos se deben almacenar bajo condiciones que prevengan la contaminación y toda posible deterioración. 15

Las precauciones deberán ser llevadas en relación a los efectos de la atmósfera, humedad, calor y luz, esto debe estar propiamente indicado en las monografías de Control Químico. 28

Debemos contar con Procedimientos Estándar de Operación que nos indiquen la forma adecuada de limpiar recipientes ya que la causa principal de la contaminación de recipientes es debida a limpieza inadecuada.

Todos los recipientes deben proteger los productos y los componentes contra la contaminación debida a elementos exteriores.

## CAPITULO 2.- PROTOCOLO DE MANUFACTURA

### 2.1 Definiciones

Citando el Código Federal de las Regulaciones Titulo 21 (*Code of Federal Regulations, title 21*), El Registro Maestro del Lote de Producción (*Master Production Batch Record*) que en su forma abreviada es (MPBR) , y que es el documento que detalla paso a paso, describe el proceso de Producción, explica exactamente como producir el producto con cantidades específicas de materiales, materias primas, parámetros de proceso, controles de Calidad en el proceso. 19

Definición de Lote (*Batch*) citada en el Código Federal de las Regulaciones Titulo 21 (*Code of Federal Regulations, title 21*): *Batch* significa cantidad específica de una droga u otro material que es ensayado para tener un carácter uniforme y Calidad, dentro de límites especificados, y es producido de acuerdo a una orden de manufactura durante el mismo ciclo de manufactura 19

Manufactura se define como operaciones de adquisición de materiales y productos, Producción, Control de Calidad, liberación, almacenamiento, envío de productos terminados y los controles respectivos. 74

Producción se define como operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales hasta la obtención del producto terminado, pasando por el procesamiento y el empaque. 9

---

Materia prima es una sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos.<sup>50</sup> Que necesitamos para fabricar el granel de un producto farmacéutico.

Granel es cualquier material procesado que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva y el cual solo requiere ser empacado antes de convertirse en producto terminado. En ciertos países, se establece una distinción entre los productos ya elaborados en su forma farmacéutica definitiva, pero que no han sido envasados ("*produit semiconditionné*") o en su envase secundario ("*produit fini ou terminé*").<sup>60</sup>

Principios activos conocidos como toda sustancia de origen natural o sintético que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleado como excipientes.<sup>50</sup>

Excipiente es sustancia que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, tienen actividad farmacológica nula. Se emplea a fin de dotar a dicha forma farmacéutica de aquellas características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos, en la medida que los excipientes afectan la liberación del principio activo, ellos pueden afectar la actividad farmacológica del producto.<sup>65</sup>

---

Los excipientes se adquieren y usan por las propiedades funcionales que brindan a la forma farmacéutica. 7

Los excipientes son los aditivos usados para convertir farmacológicamente compuestos activos en adecuadas dosis en formas farmacéuticas para administración en pacientes. 76

## 2.2 Estructura

Los Protocolos de Fabricación deberán contener :

- 1) Nombre de la compañía,
- 2) Indicar si es de manufactura o de acondicionamiento
- 3) *Nombre del producto,*
- 4) Leyenda que indica que es un documento confidencial.
- 5) El número de documento (número de fórmula asignado dentro de la compañía)
- 6) Número de edición
- 7) La cantidad teórica y estándar de producto asociada con el Protocolo de Fabricación
- 8) Paginación
- 9) Se deberán proveer espacios para el número de Lote de la fabricación
- 10) Espacios para la aprobación de las áreas involucradas
- 11) Se deberán proveer espacios para indicar el número de Orden
- 12) Se deberán proveer espacios para indicar La fecha de expedición del Protocolo
- 13) Se deberán proveer espacios para indicar Nombre y firma de la persona que expide el -



---

documento

- 14) Deberá contener una lista de materiales
- 15) Deberá ser consistente,
- 16) Contener información básica sin importar cual es el producto o proceso.
- 17) Lista de materias primas y componentes requeridos para realizar el proceso
- 18) Cada artículo deberá ser listado con su código y un espacio deberá ser provisto para registrar el número asignado de recibimiento.

En las empresas que no tienen sistemas avanzados de computación manejan las Ordenes de Producción (Listados de materiales y materias primas) de forma separada de lo que es la descripción detallada de las operaciones a realizar (Protocolo de Fabricación).

Existen varios sistemas de computo entre los que se conoce el sistema 36 y el sistema A-S400. En estos sistemas se dan de alta todos los códigos (CAPITULO 3), que se manejan en la empresa, para con estos controlar presentaciones de productos existentes, ventas, compras de materias primas y productos, control de inventarios, se emiten las ordenes de Producción, es la herramienta que maneja la empresa para que todos sus usuarios manejen el mismo lenguaje de comunicación.

La descripción detallada de las operaciones de trabajo se conoce con varios nombres como:

Batch Card, Técnica de Manufactura, Protocolo de Manufactura, Carta Técnica, Instrucciones de trabajo, Procedimientos de trabajo, Registro Maestro del Lote de Producción.

---

Para ejemplificar le llamaremos Protocolo de Manufactura a las actividades realizadas para la preparación de un producto a granel y le llamaremos Protocolo de Acondicionamiento a las actividades realizadas definidas como acondicionamiento y que veremos más adelante.

(en CAPITULO 8)

### 2.3 Manejo

Cada Protocolo de Manufactura debe incluir el código del producto producido, ya que este indica que producto será manufacturado.

En las formulaciones se debe especificar la cantidad de materia prima requerida por unidad de dosis, para que esto pueda ser fácilmente formateado, en el listado de materiales.

El área de dispensario: área en la que se realiza el surtido de materias primas juega un papel importante debido a que el surtido de materias primas debe basarse en el pesado correcto, bien documentado, sin contaminaciones y de acuerdo a procedimientos vigentes. En grandes Laboratorios farmacéuticos ya existen sistemas computarizados de surtido de materias primas por descarga directa al contenedor donde se realizara la primera fase de fabricación. 20

Todos los datos asentados en la carátula son revisados muy detenidamente por el personal de Aseguramiento de la Calidad.

Si los principios activos requieren ajustes estos se efectúan en la carátula y son verificados por el coordinador de Aseguramiento de la Calidad. Para esto las gerencias de Calidad, Producción, Servicios Técnicos y Ingeniería deben asegurar que todo producto que requiera ajuste de principios activos esté asentado en el Protocolo de Manufactura.

El área de dispensario no debe surtir la materia prima que requiera ser ajustada, si los cálculos realizados no han sido verificados por el coordinador de Aseguramiento de la Calidad o una persona asignada específicamente de algún área de Calidad.

Ejemplo para la realización de ajuste con Hidróxido de Magnesio FEUM:

Ajustar al 100% la cantidad teórica de Hidróxido de Magnesio FEUM

Cantidad teórica al 100% = 215.000 kg

Pureza real base húmeda = 97%

Cálculos  $\frac{100\%}{97\%} \times 215.000 \text{ kg} = 221.649 \text{ kg}$

97 %

Pesar 221.649 kg de Hidróxido de Magnesio USP

Calculado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Verificado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

---

En el caso de productos que contienen antibióticos y que probablemente se maquilan, el cálculo de ajuste efectuado al antibiótico debe ser firmado en el Protocolo de Manufactura por el químico responsable ante la Secretaría de Salud, asentando la cantidad pesada de antibiótico.

Para realizar ajuste de antibióticos el jefe de Aseguramiento de la Calidad verifica:

- Que se cuente con certificado analítico del proveedor,
- Que la caducidad del antibiótico sea vigente y que cubrirá la caducidad del producto,
- Verifica que se haya efectuado el análisis del antibiótico (puede ser por tercera) y asegurándose de lo mencionado realiza el ajuste basándose en el certificado de análisis del proveedor,
- Verifica el pesado de la cantidad señalada en el Protocolo de Manufactura y en la orden de Producción.

Si el ajuste es desde el tamaño de lote ya sea por falta de materias primas o de materiales (en el caso de Protocolo de Manufactura o de acondicionamiento), el supervisor de Planeación y Control de Inventarios entrega la orden de Producción que requiere ajuste con un memorándum explicando brevemente la causa del mismo y se tomara como base el tamaño de lote real, en su misma unidad de medida

TABLA 2.01 CARÁTULA

NOMBRE DE LA EMPRESA  
 PROTOCOLO DE MANUFACTURA

ESTE ES UN DOCUMENTO LEGAL Y CONFIDENCIAL, MANTENGA SU INTEGRIDAD Y LIMPIEZA					
CÓDIGO: 39052601	NO. DE ORDEN:	FECHA DE EXPEDICIÓN:	HOJA 1 DE 19		
PRODUCTO: GRANEL SALUDIN 500MG TABLETAS	NO. DE LOTE:	ELABORADO EN: INGENIERÍA DE PRODUCTO	APROBACIÓN SERVICIOS TÉCNICOS: FECHA:		
VIGENTE A PARTIR DE: ENERO, 1997 REVISIÓN: 1	EXPEDIDO POR:	APROBACIÓN CALIDAD: FECHA:	APROBACIÓN PRODUCCIÓN: FECHA:		
RENDIMIENTO TEÓRICO: 100.000KG	RENDIMIENTO ESTÁNDAR: (98%) 98.000KG	FECHA DE FÓRMULA MAESTRA: ENERO, 1997	F.M.: ALG - 010 M1		
LISTA DE INGREDIENTES					
CÓDIGO	CANTIDAD UNITARIA POR KG	DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL	CANTIDAD POR LOTE	UNIDAD DE MEDIDA	NO. DE CONTROL
10000000	0.868810KG	PRINCIPIO ACTIVO	86.881	KG	
20000000	0.109470KG	EXCIPIENTE1	10.947	KG	
20010000	0.021720KG	EXCIPIENTE2	2.172	KG	
TOTAL			100.000	KG	

Después de la carátula el Protocolo de Manufactura, lleva el equipo que necesitarán para manufacturar el producto, las instrucciones generales para que sean leídas por el personal de Producción, estas se describen junto con el área de Producción y van de acuerdo a la manera de trabajo de cada lugar; o un check list donde se verifique como se trabajara, durante la manufactura del producto.

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE MANUFACTURA

PRODUCTO: SALUDIN 500MG TABLETAS

NO. DE LOTE:

EQUIPO DE MANUFACTURA

1. Molino Oscilante Manesty con mallas #8, #20 y #40 FB-10 o FB-28
2. Mezclador de Pantalón de 1000 kg S/N
3. Máquina Tableadora Fette P-3100 de 55 punzones con Metalcheck FB-96
4. Punzones cóncavo estándar de 7/16" de diámetro, con marcas características.

INSPECCIONADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

SUPERVISADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

INSTRUCCIONES GENERALES

Antes de iniciar el proceso aquí descrito, el operador debe leer este protocolo de manufactura, toda duda deberá aclararse con el supervisor o responsable del departamento.

No se debe iniciar ningún proceso, si no se cuenta con la autorización respectiva.

Deben seguirse estrictamente las precauciones enlistadas a continuación, durante la manufactura del producto para evitar la posible contaminación microbiológica durante el proceso y almacenamiento.

- El producto debe ser procesado en un sistema cerrado para proteger los ingredientes de la degradación y contaminación microbiológica.
- El operador deberá usar un respirador y ropa protectora todo el tiempo.
- Inmediatamente antes y después de la manufactura, todo el equipo deberá ser lavado con agua y enjuagar con solución clorinada (25 ppm).

Todos los instrumentos y/o equipos a utilizar deberán tener calibración aprobatoria vigente.

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

TABLA 2.03 LISTA DE VERIFICACIÓN (CHECK LIST)

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA  
CHECK LIST

OPERACIÓN	CORRECTO	INCORRECTO	OBSERVACIONES
CUARTO (S)			
DÍA (S)			
1. Area limpia.	( )	( )	
2. Tarjeta de manufactura debidamente emitida por el Depto. de Aseguramiento de la Calidad.	( )	( )	
3. Equipo totalmente limpio e identificado.	( )	( )	
4. Botes de basura con tapa en buenas condiciones con bolsa de polietileno.	( )	( )	
5. Coladera con rejilla de protección.	( )	( )	
6. Líneas de servicio en buenas condiciones e identificadas.	( )	( )	
7. Todos los equipos de medición cuentan con su etiqueta de calibración vigente.	( )	( )	
8. El (los) operador (es) usan el equipo de seguridad requerido para trabajar en esta área.	( )	( )	

NOTA: Para cada punto específico de esta lista de verificación coloque una paloma ( ) en el paréntesis que corresponda.

Con un Check List se pueden identificar áreas vulnerables en un sistema enfocandonos a Fallas críticas. 63  
Después de esto siguen las instrucciones del procedimiento de manufactura , que son las que realizaran el personal operativo de Producción con la supervisión de Producción 63

---

El Protocolo de Manufactura deberá contener espacios en blanco durante todo el texto para facilitar el documentar los eventos de cada parte del proceso.

Cada instrucción realizada tendrá la firma del nombre de la persona que la realizo así como la del supervisor que verifico la realización de esta.

Cuando existen tiempos de mezclado se deberá indicar la hora de inicio, así como la de terminación.

El Protocolo de Manufactura es escrito para personas quienes rutinariamente ejecutan las operaciones de manufactura, también nos es útil por requerimientos de la FDA para las autoridades regulatorias.

El Protocolo de Manufactura debe describir claramente las actividades y referirse a documentos como Procedimientos Estándar de Operación, que describen esas operaciones en gran detalle (ver CAPITULO 6).

El lenguaje del Protocolo de Manufactura debe ser similar al de un procedimiento.

Se debe usar un lenguaje claro dentro de la empresa por ejemplo:

Ajustar a un valor de pH,

Pasar x cantidad de ingrediente por malla etc.

También se deben anotar cuando aplique los valores de temperatura.



---

La parte narrativa del Protocolo de Manufactura deberá describir cronológicamente los eventos de manufactura. Todos los espacios que aparecen son para registrar la información técnica, observaciones y firmas; aquí se da la oportunidad de documentar los eventos de Producción como ocurren directamente. »

Todo Protocolo de Manufactura deberá incluir cálculos de rendimiento con espacios en blanco para llenar fórmula, límites de especificación y un espacio para indicar si hay alguna desviación en el evento

La fecha de manufactura inicial es importante ya que es considerada como la fecha de que un ingrediente activo ha sido agregado al lote durante la manufactura 62

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE MANUFACTURA

PRODUCTO: SALUDIN 500MG TABLETAS

NO. DE LOTE:

EQUIPO DE MANUFACTURA

1. Molino Oscilante Manesty con mallas #8, #20 y #40 FB-10 o FB-28
2. Mezclador de Pantalón de 1000 kg S/N
3. Máquina Tableadora Fette P-3100 de 55 punzones con Metalcheck FB-96
4. Punzones cóncavo estándar de 7/16" de diámetro, con marcas características.

INSPECCIONADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

SUPERVISADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

INSTRUCCIONES GENERALES

Antes de iniciar el proceso aquí descrito, el operador debe leer este protocolo de manufactura, toda duda deberá aclararse con el supervisor o responsable del departamento.

No se debe iniciar ningún proceso, si no se cuenta con la autorización respectiva.

Deben seguirse estrictamente las precauciones enlistadas a continuación, durante la manufactura del producto para evitar la posible contaminación microbiológica durante el proceso y almacenamiento.

- El producto debe ser procesado en un sistema cerrado para proteger los ingredientes de la degradación y contaminación microbiológica.
- El operador deberá usar un respirador y ropa protectora todo el tiempo.
- Inmediatamente antes y después de la manufactura, todo el equipo deberá ser lavado con agua y enjuagar con solución clorinada (25 ppm).

Todos los instrumentos y/o equipos a utilizar deberán tener calibración aprobatoria vigente.

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

TABLA 2.03 LISTA DE VERIFICACIÓN (CHECK LIST)

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA  
CHECK LIST

OPERACIÓN	CORRECTO	INCORRECTO	OBSERVACIONES
CUARTO (S)			
DÍA (S)			
1. Area limpia.	( )	( )	
2. Tarjeta de manufactura debidamente emitida por el Depto. de Aseguramiento de la Calidad.	( )	( )	
3. Equipo totalmente limpio e identificado.	( )	( )	
4. Botes de basura con tapa en buenas condiciones con bolsa de polietileno.	( )	( )	
5. Coladera con rejilla de protección.	( )	( )	
6. Líneas de servicio en buenas condiciones e identificadas.	( )	( )	
7. Todos los equipos de medición cuentan con su etiqueta de calibración vigente.	( )	( )	
8. El (los) operador (es) usan el equipo de seguridad requerido para trabajar en esta área.	( )	( )	

NOTA: Para cada punto específico de esta lista de verificación coloque una paloma ( ) en el paréntesis que corresponda.

Con un Check List se pueden identificar áreas vulnerables en un sistema enfocandonos a fallas críticas. 63  
Después de esto siguen las instrucciones del procedimiento de manufactura, que son las que realizarán el personal operativo de Producción con la supervisión de Producción. 63

---

El Protocolo de Manufactura deberá contener espacios en blanco durante todo el texto para facilitar el documentar los eventos de cada parte del proceso.

Cada instrucción realizada tendrá la firma del nombre de la persona que la realizo así como la del supervisor que verifico la realización de esta.

Cuando existen tiempos de mezclado se deberá indicar la hora de inicio, así como la de terminación.

El Protocolo de Manufactura es escrito para personas quienes rutinariamente ejecutan las operaciones de manufactura, también nos es útil por requerimientos de la FDA para las autoridades regulatorias.

El Protocolo de Manufactura debe describir claramente las actividades y referirse a documentos como Procedimientos Estándar de Operación, que describen esas operaciones en gran detalle (ver CAPITULO 6).

El lenguaje del Protocolo de Manufactura debe ser similar al de un procedimiento.

Se debe usar un lenguaje claro dentro de la empresa por ejemplo:

Ajustar a un valor de pH,

Pasar x cantidad de ingrediente por malla etc.

También se deben anotar cuando aplique los valores de temperatura.

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE MANUFACTURA  
PRODUCTO: SALUDIN 500 MG TABLETAS NO. DE LOTE:

PROCEDIMIENTO	
Verifique contra la orden de Producción y etiquetas de Identificación correspondientes, el peso e identidad de cada una de las materias primas.	FECHA DE INICIO: _____
REALIZADO POR: _____	VERIFICADO POR: _____
- No se utilizarán mallas rotas o deformes que puedan romperse durante su uso en tamizadores, molinos, tinas de hornos de secado y coladores que pongan en riesgo la Calidad del producto por contaminantes metálicos.	
REALIZO: _____	FECHA: _____
VERIFICO: _____	FECHA: _____
MEZCLADO	
1. En un molino oscilante equipado con malla No. 8 tamizar 86.881 KG DE PRINCIPIO ACTIVO y colocar en el mezclador de pantalón.	
REALIZADO POR: _____	VERIFICADO POR: _____
2. En un molino oscilante equipado con malla No. 20 pasar 2.172 KG. DE EXCIPIENTE 2. Recibir en contenedores de capacidad adecuada con doble bolsa de polietileno y adicionar al mezclador del paso No. 1	
REALIZADO POR: _____	VERIFICADO POR: _____
3. Pasar 10.947KG. DE EXCIPIENTE1 por malla No. 40. Adicionar al mezclador de pantalón.	
REALIZADO POR: _____	VERIFICADO POR: _____
4. Mezclar durante 10 minutos.	
INICIO: _____	TERMINO: _____
REALIZADO POR: _____	VERIFICADO POR: _____

Quando se realiza la revisión de la documentación, no se aceptan espacios en blanco ya que estos deben contener alguna información. A menos que por necesidades de Producción se requiera desviarse de algún procedimiento; deberá emitirse un reporte de desviación, el cual no autoriza que la desviación se repita. Si ya se esta realizando alguna modificación al proceso y el Control de Cambios esta en revisión, provisionalmente se llenaran esos espacios con N/A (no aplica) y firmara la persona que coloca la leyenda.

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE MANUFACTURA

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG TABLETAS

NO. DE LOTE:

PROCEDIMIENTO

- Una vez desarmados los tamizadores, molinos o desocupadas las tinas de los hornos de Lecho Fluido y/o coladores, revisar las mallas y/o placas utilizadas para verificar que no fueron dañadas durante su uso.

REALIZO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

VERIFICO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

CALCULO DE RENDIMIENTO

$$\% \text{ ACTUAL} = \frac{\text{Total de Kg. Mezcla} \times 100}{\text{kg teóricos Mezcla}}$$

$$\% \text{ ACTUAL} = \text{_____} \times 100 =$$

Especificación 98.5 - 100 %

Si el porcentaje obtenido no cae dentro de los límites establecidos, notificarlo al Gerente de Producción o Jefe de Sección.

NOTA ACLARATORIA SOBRE LA DESVIACIÓN

CALCULADO POR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

**Aseguramiento de la Calidad verifica que el rendimiento se encuentre dentro de la especificación, de no ser así, deberá asentarse una explicación lógica al respecto, la cual será escrita en el espacio de nota aclaratoria y estará firmada y fechada por el jefe de área y/o gerente de Producción.**

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE MANUFACTURA

PRODUCTO: SALUDIN 500MG TABLETAS

NO. DE LOTE:

PROCEDIMIENTO DE TABLETEADO

FECHA DE INICIO: \_\_\_\_\_

1. Checar que la máquina tableteadora Fette P-3100 esté limpia lubricada y que los punzones sean los correctos.

Adicionar granulado en las tolvas dosificadoras y ajustar la máquina en peso, dureza y espesor, de acuerdo a lo indicado en el Protocolo de Manufactura (páginas 6 de 19) proceder a tabletear registrando los datos en las gráficas correspondientes.

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

2. Recibir las tabletas en cubetas con bolsa de polietileno previamente identificadas con el nombre del producto, número de lote, número de máquina usada e inicial del nombre y apellido paterno completo del operador.

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

3. Determinar el peso de 10 tabletas cada 15 minutos y registrar los datos en las gráficas correspondientes.

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

4. Determinar la dureza de 5 tabletas cada 30 minutos del lado derecho de la máquina y 5 del lado izquierdo, y sacar el promedio de cada uno de los dos lados registrar los datos en la gráfica.

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

5. Efectuar el mismo procedimiento del punto anterior para la determinación del espesor.

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

6. Determinar la apariencia de las tabletas tomando 200 tabletas cada 30 minutos. Anotar los resultados en el formato anexo.

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

7. Identificar y desechar las tabletas separadas por los detectores Metalchek.

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE MANUFACTURA

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG TABLETAS

NO. DE LOTE:

PROCEDIMIENTO

ESPECIFICACIONES

PUNZONES DE 7 / 16" DE DIÁMETRO CÓNCAVO ESTÁNDAR.

PESO: 546.0 - 575.5 - 604.0 mg.

DUREZA: 3.5 - 8.5 Kp

ESPESOR: 5.50 - 5.70 mm.

DESINTEGRACIÓN: Menor a 1 minuto

FRIABILIDAD: Menos de 1.0 %

VELOCIDAD MAQUINA TABLEADORA: \_\_\_\_\_ TAB./MIN.

VELOCIDAD TEÓRICA DE MAQ. TABLEADORA: 4166 TAB/MIN.

FECHA TERMINACIÓN: \_\_\_\_\_

SUPERVISOR: \_\_\_\_\_

Los valores especificados para tableado ya vienen listados en la fórmula maestra y son establecidos por el departamento de desarrollo farmacéutico, de acuerdo a los resultados que obtienen de estudios estadísticos de lotes piloto. Estos valores son validados con el seguimiento de los tres primeros lotes productivos fabricados en el área de Producción.

Las hojas de gráficos y las de control de apariencia son verificadas por Aseguramiento de la Calidad, chequeando que lo reportado se encuentre dentro de los límites establecidos para el producto y que efectúe con la frecuencia establecida.







**TABLA 2.10 CONTROL DE APARIENCIA**

CONFIDENCIAL  
Hoja 13,14,15 Y 16 de 19

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE MANUFACTURA

CONTROL DE APARIENCIA DE TABLETAS

PRODUCTO: SALUDIN 500MG TABLETAS NO. LOTE: \_\_\_\_\_  
 FORMULA ALG-010 M1 MAQUINA: \_\_\_\_\_  
 OPERADOR: \_\_\_\_\_ SUPERVISOR: \_\_\_\_\_  
 FECHA DEL: \_\_\_\_\_ AL \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DE 19 \_\_\_\_\_

NUMERO DE DEFECTIVOS

LATA NO.														
HORA														
DEFECTO														
PARTÍCULAS METÁLICAS A-0 R-1														
PRESENCIA DE MATERIAL EXTRAÑO Y PUNTOS NEGROS MAYORES DE 1.0 MM. A-5 R-6														
DESCANTILLADAS LAMINADAS A-7 R-8														
PUNTOS NEGROS MENORES DE 0.2 MM A-21 R-22														
PUNTOS COLORIDOS DE 0.2 A 1.0 MM. (TABS. COLOREADAS) A-21 R-22														
PUNTOS NEGROS DE 0.2 MM A 1.0 MM A-7 R-8														
MANCHAS DE ACEITE Y/O GRASA A-0 R-1														

A = ACEPTACIÓN  
R = RECHAZO

Para realizar este control de apariencia de tabletas se deben muestrear 200 tabletas por cada surtidor; cada muestra se coloca en placas de acrílico transparente y se inspeccionan todas las tabletas de un lado durante 1 minuto, luego se inspecciona el lado opuesto durante 1 minuto. Se seleccionan las tabletas que presentan defectos de acuerdo al cuadro.

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE MANUFACTURA

PRODUCTO SALUDIN 500 MG TABLETAS No. LOTE \_\_\_\_\_

CONTROL DE RENDIMIENTOS

CALCULOS

PESO NETO: \_\_\_\_\_

PORCENTAJE ACTUAL:  $\frac{\text{PESO NETO} \times 100}{\text{TAMAÑO DE LOTE SURTIDO}}$

% ACTUAL = \_\_\_\_\_ X 100 =

ESPECIFICACIÓN: 98.0 - 100 %

CALCULADO POR SUPERVISOR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

VERIFICACIÓN DE DOCUMENTACIÓN

EFFECTUADO POR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

**Si el porcentaje obtenido no cae dentro de los límites establecidos, notificarlo al Gerente de Producción o al Jefe de Sólidos.**

NOTA ACLARATORIA SOBRE LA DESVIACIÓN

Aquí se realizan los cálculos de rendimientos que se tienen al final del proceso de manufactura; en la especificación se indica de un 98 a 100 % que es el rendimiento que ya se tiene definido para este proceso de acuerdo a estudios de validación, por lo que cualquier diferencia a los porcentajes ya establecidos, deberá estar justificado por el área de Producción.

En el espacio de nota aclaratoria se tendrá que justificar la razón por la que el límite de especificación no se cumpla.

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE MANUFACTURA

PRODUCTO: SALUDIN 500MG TABLETAS

NO. DE LOTE:

DOCUMENTOS ANEXADOS  
LISTA DE VERIFICACIÓN

ORDEN DE PRODUCCIÓN DE GRANEL	( )
TARJETAS ÁREA LIMPIA	( )
TARJETAS LIMPIEZA DE EQUIPO	( )
PROTOCOLO DE FABRICACIÓN DE MANUFACTURA	( )
ETIQUETAS DE MATERIA PRIMA	( )
REPORTE DE CONTROL EN PROCESO	( )
ETIQUETAS DE LAS DIFERENTES ETAPAS DEL PROCESO	( )
TARJETAS DE ÁREA EN ACTIVIDAD	( )
SUPERVISO: _____	
FECHA: _____	

En esta hoja se le indica al departamento de Producción ; los documentos que debe entregar al área de Aseguramiento de la Calidad al terminar la fabricación para que este posea toda la documentación concierne al proceso, equipos, el total de hojas del protocolo este completo y con su número de lote. toda la documentación aquí listada debe estar llenada en forma clara y legible.

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE MANUFACTURA

PRODUCTO: SALUDIN 500MG TABLETAS

NO. DE LOTE:  
LISTA DE REVISIONES

- |                  |  |
|------------------|--|
| 1. Agosto, 1996  | - Edición de Fórmula Maestra   |
| 2. Octubre, 1996 | - Edición de Protocolo de Manufactura.   |
| 3. Enero, 1997   | - 1er. Revisión de Protocolo de Manufactura.<br>(Cambio en Fórmula Maestra- 1er. Revisión, Enero, 1997; cambia código de granel de 39052600 a 39052601; cambia de proveedor el principio activo, aceptado de acuerdo al Control de Cambios con No. De File: 9876 ) |

Es muy importante el manejo de la lista de revisiones, ya que todo cambio al documento se registra indicando la fecha (mes - año) en que se implemento, así como una breve descripción del cambio realizado, o fecha en que se edito el documento. Todo esto para tener una referencia para la historia del producto.

En el caso de reprocesos, que es el retrabajar lotes que no se apeguen a las especificaciones, incluyendo los pasos emprendidos para asegurar que los lotes reprocesados, se ajustarán a las especificaciones y características establecidas, bajo esta propuesta el "reprocesamiento" se incluirá el paso o los pasos de manufactura que están fuera de la secuencia normal de procesamiento, o que no se encuentran estipulados específicamente para ello en el proceso. 56

## CAPITULO 3.- MANEJO DE CÓDIGOS Y SU IMPORTANCIA EN LA DOCUMENTACIÓN

### 3.1 Definición

El código es una simple parte numérica usada para identificar un artículo , junto con cada artículo existe una especificación numérica que describe a este en detalle.

Si nos referimos al Protocolo de Manufactura este tendrá un código de granel y la estructura que forma este granel tendrá códigos de principios activos y excipientes estos códigos son los que forman la estructura del granel.

Los códigos son usados para identificar artículos de compra para vendedores externos y para identificar artículos de la formulación a producir internamente con facilidad, usando números que tienen una larga descripción narrativa.

Hay artículos usados en el producto final de la manufactura, ellos son parte de un producto y/o vienen en contacto directo con el producto final durante el proceso por ejemplo materiales de empaque.

### 3.2 Importancia

Toda falla en cualquier artículo podría afectar directamente la Calidad, eficacia o seguridad del producto final, por lo que se necesita una codificación para tener un control

---

Cualquier artículo que se requiera para asegurar la Calidad del producto, requiere tener una asignación numérica (código), esto incluye materiales sujetos a fecha de expiración, materiales con especial manejo que se controlan de acuerdo a textos vigentes autorizados de la Secretaría de Salud y que cambiaran con el tiempo.

Para asignar códigos, estos siempre deben ser: creados y diferentes, ya que cada código tendrá una especificación única (ver CAPITULO 4), que es la que se realizó al crear dicho código.

Si se asignara el mismo código a otro material, al recibir ese material en inspección de Control de Calidad, ese material sería rechazado, ya que, para designar un código, se requiere que se describa ese artículo a detalle.

El vendedor da un certificado donde describe el artículo a detalle, describe usos, sugerencias y parámetros que deberán ser checados cuando el artículo es entregado.

La importancia de esto será más aparente después cuando se analice la especificación del código.

El Gerente de Planeación y Control de Inventarios es quien recibe el requerimiento para asignar un código, porque el código se requiere como prioridad para pedir y realizar una orden de compra de un artículo y para la liberación de este cuando llegue a recepción de materiales a través de la especificación.

La descripción narrativa del código es importante para el correcto mantenimiento de listados efectivos. Cada código deberá tener un único nombre para encontrar rápidamente el artículo y



determinar como o porque el artículo es diferente de otros artículos en la lista. Los códigos deben estar organizados dentro de categorías.

### 3.3 Manejo

A continuación se muestra un ejemplo de la posible estructura que puede tener un código en una compañía tipo, así como una descripción detallada de su estructura.

**TABLA 3.01 ESTRUCTURA TENTATIVA PARA DISEÑAR UN CÓDIGO DE 8 POSICIONES NUMÉRICAS**

**Código** campo de 8 posiciones numéricas, con la siguiente estructura:

**Zxxxxxx** la primera posición indica el tipo de material o producto de que se trata, siendo:

1 = materia prima - principio activo

2 = materia prima - excipiente

3 = producto a granel, semiterminados

4 = material de empaque de productos de maquila

5 = material de empaque de productos locales

6 = material de empaque de uso general

7 = producto terminado para venta

8 = producto terminado para muestra

9 = producto terminado para ofertas

**xzxxxxxx** la segunda posición indica la división a la que pertenece el producto, considerar esto solo cuando es producto a granel o terminado.

1 = productos de maquila

9 = productos de la compañía

**xxzzzxx** las 4 siguientes posiciones son libremente usadas en la compañía.

**xxxxxxz** las últimas 2 posiciones son utilizadas para indicar la versión del material o producto, misma que estará ligada a fechas de efectividad.

---

Si por ejemplo tenemos el código ya asignado de un material de empaque.

- 50015200 caja individual Saludin 500 MG 20 TABLETAS

Y si este material fuera modificado ya sea por dimensiones, colores del material, diseño; cambios que lo hacen ser diferentes al material actual, o por aumento de leyendas como indicaciones a los pacientes para que tomen los medicamentos de consumo popular de manera adecuada según texto del material *11*, o por alguna modificación de la Secretaria de Salud en cuanto al texto vigente en materiales para venta por receta *12, 16* por todo esto se realizara una nueva especificación con código que llevara una terminación consecutiva

- 50015201 caja individual Saludin 500 MG 20 TABLETAS

La descripción del producto es la misma, pero en la especificación se indica el cambio que origino el manejo de código consecutivo al anterior.

Cuando la fórmula de manufactura tiene un cambio en cantidades o modificación por algún excipiente y su código asignado es

- 39052600 GRANEL Saludin 500 MG TABLETAS

Al cargar en el sistema de computo la nueva estructura su código cambiara a un código consecutivo.

- 
- 39052601 GRANEL Saludin 500 MG TABLETAS

Y así como el código de un material de empaque esta respaldado por una especificación, aquí la fórmula que se modifica esta respaldada por una fórmula maestra, en el lugar donde se indica el número de fórmula esta tendrá a la derecha M1 (que indica modificación 1).

Como consecuencia del cambio de código del granel, el código del producto terminado también será modificado con una numeración consecutiva de

- 79052600 pasara al código 79052601

y en los Protocolos de Fabricación de manufactura y de acondicionamiento en su lista de revisiones se indica que cambio se realizo, que genero el cambio de códigos; para tener un seguimiento de estos.

Para que la gerencia de Planeación y Control de Inventarios asigne un código, el área generadora de protocolos, llena los formatos correspondientes; algunos de los puntos que se solicitan generalmente son:

#### TABLA 3.02 FORMATO DE SOLICITUD DE CÓDIGO E INFORMACIÓN NECESARIA

- ♦ 1. Se indica el tipo de movimiento.- Si se esta solicitando un nuevo código, si lo que se va a realizar es un cambio en un código ya existente o se pide que se de la baja del código.

ALTA BAJA CAMBIO

Responsable: Ingeniería

- 
- \* 2. Si se esta solicitando un código nuevo, se deja en blanco.

-----  
el espacio donde control de inventarios anotara el número de código a manejar, pero si se realizara cambio en algún código se anota en los espacios.

Responsable: Ingeniería

- \* 3. Después hay 30 espacios para anotar la descripción del código.
- 

En las descripciones de granel o de producto terminado se usan abreviaturas para indicar la unidad de medida y la forma farmacéutica ejemplo:

Kilogramos=	KG	tabletas=	TB
Litros	LT	cápsulas=	CP
Gramos=	G	grageas=	GG
granel=	GNEL		

Hay abreviaciones que se manejan para materiales de acondicionado, ejemplo:

Etiquetas=	etiq
Cajas individuales=	c. Ind.
Cajas de cartón corrugado=	c.c.c.

La descripción de un producto a granel que se llamara Saludin quedaría de la siguiente manera:

GNEL Saludin 500 MG TB

indicando la dosis y su forma farmacéutica.

Responsable: Servicios Técnicos

**VER MAS INFORMACION RESPECTO A ESTE PUNTO  
TERMINANDO LA TABLA 3.02 DE FORMATO DE SOLICITUD DE CÓDIGO**

- \* 4. El siguiente campo es para anotar el número de fórmula cuando se trate del código de un producto a granel o de un producto terminado, pero si se trata del código de un material de empaque o de un ingrediente de la formulación entonces se anotara el número de la especificación.

-----  
Responsable: Ingeniería

- \* 5. En este punto se define la unidad de medida que maneja el nuevo código o se anotara la que tiene el código si lo que se realiza es un cambio.

Los materiales de empaque que son contables tienen como unidad de medida piezas, abreviado es pz, los materiales que se pesan para su surtido y compra se manejan en kilogramos.

---

Cajas individuales      piezas      pz  
Celopostal              kilogramos      kg

En el caso de materias primas, se manejan en gramos aquellas que son extremadamente caras o porque las cantidades que se manejan dentro de las formulaciones son tan pequeñas que se perderían al manejarlas en kilogramos.

Responsable: Ingeniería

- 6. Indicar planeador. Aquí lo que se indica es la naturaleza de los productos, ya sea si es para manufactura o acondicionamiento, se indica la línea de Producción óvulos, cremas, tabletas, polvos, líquidos y si es una fabricación local o de un producto de maquila.

Responsable: Planeación y Control de Inventarios

- 7. Definir el tipo de artículo:
  - 1.artículo fabricado
  - 2.artículo comprado nacional
  - 3.compra de producto importado
  - 4.maquila nacional
  - 5.maquila importación

Responsable: Planeación y Control de Inventarios

- 8. Indicar el peso de producto terminado de venta y muestras médicas en kilos y/o gramos, ya que esta información es útil para las relaciones de embarque del producto.

ENTEROS. DECIMALES

Responsable: Planeación y Control de Inventarios

- 9. Proveedor primario. Indicar para este código cual es el proveedor que ofrece Calidad y condiciones requeridas antes que cualquier otro.

Responsable: Planeación y Control de Inventarios

- 10. Tamaño de lote. Si es para la compra de un material de empaque o de algún ingrediente, o de un granel que se compre de importación, el departamento de compras decidirá el tamaño de compra óptimo. Pero en el caso de que el código sea de un producto a granel o de producto terminado que se fabrique localmente, este es designado considerando equipos para la fabricación del granel y los estimados de venta del producto.

Responsable: Ingeniería

- 11. Se indica si el artículo se fabrica localmente, si es así debe contar con ruta de fabricación, ya que de lo contrario se trata de una maquila con costo predeterminado.

RUTA    MAQUILA

Responsable: Planeación y Control de Inventarios

- 
- 12. Indicar el nivel mínimo de cada compra, que debe satisfacer el mínimo requerido de uso de fabricación, a un costo adecuado.

\_\_\_\_\_  
ENTEROS. DECIMALES

Responsable: Compras

- 13. Indicar la cantidad múltiplo exacto de la cantidad mínima a pedir.

\_\_\_\_\_  
ENTEROS. DECIMALES

Responsable: Compras

- 14. Indicar cantidad máxima que igual que en el punto anterior tiene que ser un múltiplo exacto de la cantidad mínima a pedir. Esto para limitaciones de almacenaje por espacio y limitaciones de capacidad productiva.

\_\_\_\_\_  
ENTEROS. DECIMALES

Responsable: Planeación y Control de Inventarios

- 15. Anotar la unidad de medida de compra y así cuando sea necesario el factor de conversión a la unidad de medida de uso, ya que por ejemplo hay materias primas como colorantes que los proveedores venden por kilogramo, pero para el surtido se necesita en gramos.

\_\_\_\_\_  
Responsable: Compras

- 16. Para este código indicar el tiempo de entrega dependiendo si se trata de una compra o una fabricación (cuando se trata de una fabricación ya se tienen las operaciones definidas en centros de trabajo)

\_\_\_\_\_  
Responsable: Planeación y Control de Inventarios

- 17. Tiempo de entrega de manufactura. Que son los días de fabricación a considerar para planear la Producción

\_\_\_\_\_  
Responsable: Planeación y Control de Inventarios

- 18. Días complementarios del dato anterior para ser considerado como adición en la planeación de la Producción.

\_\_\_\_\_  
Responsable: Planeación y Control de Inventarios

- 19. Tiempo de entrega de compras. Que son los días de fabricación a considerar para planear la compra de un material

\_\_\_\_\_  
Responsable: Compras

- 20. Ajuste en tiempo de entrega de compra. Días complementarios del dato anterior, para ser considerado en la planeación de las compras de Materias, semiterminados y terminados.

\_\_\_\_\_  
Responsable: Compras

- 21. Para el comprador. Un código estructurado para identificar si es producto de la compañía, maquila; tipo de compra y persona que la efectúa. Se puede usar la siguiente codificación o un equivalente:

1xxxx la primera cifra identifica a la  
compañía  
1 compañía a la que se maquila  
2 productos de la compañía

x2xxxx la segunda posición indica el tipo de  
compra.  
1 materia prima  
2 material de empaque  
3 compras varias  
4 graneles  
5 productos semiterminados

xx3xxx la tercera posición es usada para  
indicar  
la procedencia  
1 nacional  
2 importado

xxx 456 las últimas 3 posiciones indican a la  
persona que efectúa la compra

Responsable: Compras

- \* 22. Anotar la cuenta que maneja el código. Indicando ya en esa cuenta si es producto de maquila o de fabricación local, la procedencia, tipo de material para que esa clave sea reflejada en los estados financieros.

-----  
Responsable: Costos

- \* 23. Días de anticipación permitidos. Este dato se utiliza para admitir entregas anticipadas y esto es con relación a la caducidad de los materiales adquiridos y a la vida de los productos

-- --  
Responsable: Control de Calidad

- \* 24. Indicar si el código requiere control de vigencia

SI NO

Responsable: Control de Calidad

- \* 25. Días de vigencia. La entrada deberá indicar la extensión de tiempo de recepción, el artículo puede ser usado hasta mantener su Calidad original.

Las políticas de las compañías guían la fecha de vigencia de los materiales por ejemplo Fosfato de Sodio y Cloruro de Sodio la fecha de expiración es de 5 años, para soluciones es de 3 a 6 meses, En materiales de empaque se manejan permisos de la Secretaría de Salud para agotar existencias de acuerdo a textos autorizados.

Hay veces que se debe consultar con los financieros de las compañías cuando un stock de material es caro, ya que podría ser que el material está almacenado y ya alcanzó su fecha de expiración

-----  
Responsable: Control de Calidad

- 
- 26. Indicar si requiere inspección del código a la llegada de este al almacén.

SI NO

Responsable: Control de Calidad

- 27. Aquí se debe indicar si el código que se esta dando de alta en el sistema se debe imprimir cada vez que se imprime el plan maestro de Producción (MRP)

0 = no se pronostica

1 = se pronostica

2 = necesidades de pronostico

\_\_\_\_\_  
Responsable: Planeación y Control de Inventarios

- 28. Costo unitario de Producción. En base a la unidad de medida de compra, se anota el costo por unidad seleccionado en base a cotizaciones.

\_\_\_\_ \_ . \_\_\_\_ \_ . \_\_\_\_ \_ ENTEROS. DECIMALES

\_\_\_\_ \_ . \_\_\_\_ \_ . \_\_\_\_ \_  
Responsable: Costos

### CONTINUA PUNTO 3 DE FORMATO DE SOLICITUD DE CÓDIGO (TABLA 3.02)

Cuando se trata de crear descripciones de códigos de materias primas. El texto debe corresponder a una referencia química oficial cuando esta existe.<sup>75</sup> En la mayoría de los Laboratorios Farmacéuticos se dan por Denominación Común Internacional, por Farmacopeas<sup>4</sup> o Políticas Corporativas como por ejemplo:

- 1 Apego a la farmacopea del país donde se encuentre el Laboratorio Farmacéutico, que este caso sería FEUM.
- 2 Farmacopea manejada por los proveedores USP.
- 3 Farmacopea del país a nivel corporativo.



---

En el punto 1.- al adaptar la referencia FEUM se debe cuidar el no caer en fabricaciones exclusivas que afecten: suministro, precio, calidad, tiempo de respuesta, requerimiento(tamaño de lote), programa de Producción cliente/proveedor, inventarios.

La descripción de una materia prima debe corresponder a una referencia química interna cuando no existe referencia oficial; que generalmente corresponde al nombre asignado por el proveedor.

Un texto puede corresponder a una referencia química oficial o interna y puede tener un complemento de información que se le adjunte, relacionándose a una característica física o de origen e íntimamente ligada a su uso específico.

Por ejemplo:

Ampicilina Anhidra FEUM compactada o Ampicilina Anhidra FEUM polvo

Ya que la primera podrá ser usada en cápsulas y la segunda en suspensiones.

Este requerimiento reglamentario o autorizado para referirse a descripciones de materias primas es de utilización única en todos los documentos.

Las indicaciones complementarias son agregadas ya que es indispensable definir la materia prima y corresponden a:

- Complemento Analítico: FEUM, NF, USP u otro
- Aspecto: cristalizado, polvo, granulado, microfino
- Anhidro o Hidratado.
- Con referencia a un tamiz o malla por ejemplo: Acetil salicilico ácido FEUM grado(1040).
- Con referencia a un estado granulometrico (en micras-granulometria) ejemplo: Acetil salicilico

---

ácido FEUM granular (1118).

- Valor de la viscosidad o de la densidad.
- Con X valor de porcentaje de pureza de la materia prima.
- Calidad inyectable libre de pirogenos

Un texto puede ser o no abreviado para responder a lo obligado en la informática, en este caso deberán existir reglas de abreviación a fin de permitir un lenguaje común.

Para graneles y producto terminado es importante considerar el nombre autorizado por la Secretaría de Salud para nuestro producto que generalmente es nombre del producto, dosis y presentación.

### 3.4 Estructura

Cuando hay varios códigos en conjunto que forman un producto se tiene lo que se conoce como la estructura; se tiene un formato en el que se indican: códigos, descripciones, cantidades y fechas de efectividad para la fabricación del producto y que corresponde con la lista de materiales o ingredientes del Protocolo de Fabricación.

Esos códigos se cargan en el sistema de computo de la empresa y con esa estructura generada

- a) El área de costos identifica el valor del producto.
- b) El área de Ingeniería Industrial elabora rutas de trabajo.
- c) El área de Control de Inventarios planea y compra lo necesario para la fabricación del producto.
- d) El área de Planeación de la Producción emite la orden de Producción de acuerdo a los pronósticos de ventas.

**TABLA 3.03 FORMATO DE ESTRUCTURA DE UN PRODUCTO**

CÓDIGO: _____	DESCRIPCIÓN: _____
RAZÓN DE LA ACCIÓN: _____	
REQUERIDO POR: _____	FECHA: _____

ACCIÓN	CÓDIGO	DESDE	HASTA	DESCRIPCIÓN

ELABORO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_  
 REVISO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

La orden de Producción además de llevar los elementos de una estructura tiene espacios para escribir las cantidades que se surten y las que llegan a regresarse ya sea de materiales de empaque, materias primas con su respectivo número de lote y/o control; así como espacio para indicar la cantidad de producto terminado que se entrega al almacén.

Junto a la Orden de Producción se anexa la ruta de Fabricación del producto que es donde se listan las operaciones que serán realizadas durante el proceso y la mano de obra utilizada.

**TABLA 3.04 RUTA DE FABRICACIÓN**

NOMBRE DE LA OPERACIÓN	CENTRO DE TRABAJO	NÚMERO DE LA OPERACIÓN	TIEMPO DE PREPARACIÓN	TIEMPO DE EJECUCIÓN
LOTIFICADO	100	1	0.50 HORA	1.23 HORA
ARMADO	200	2	0.50 HORA	1.40 HORA
ETIQUETADO	300	3	0.40 HORA	1.12 HORA

TIEMPO DE PREPARACIÓN REAL	TIEMPO DE EJECUCIÓN REAL	COSTO DE OPERACIÓN	COSTO ESTANDAR DE OPERACIÓN	JUSTIFICACIÓN
			\$	
			\$	
			\$	

En una ruta de fabricación cada operación tiene un centro de trabajo y es identificada con un número de operación, y esta operación ya tiene definidos los tiempos que se requieren para la preparación y para la ejecución de la operación; esta hoja se anexa ya que es importante indicar los tiempos reales que se tuvieron durante la Producción del proceso para poder comparar con los tiempos estimados que marcan las rutas de fabricación y ver cuanto impacto se tiene con el costo de operación real y con el costo estándar.

### 3.5 Necesidad de crear una estructura

Con el surgimiento de un nuevo producto o reformulación el área técnica informa cual es la composición en %P/P y los ingredientes que serán utilizados.

Esto se hace vía memorándum a las áreas involucradas en el desarrollo, si esta es una reformulación se indica a las áreas involucradas el porque del cambio y cual es la ventaja que tiene esta fórmula sobre la fórmula anterior.

**TABLA 3.05 FÓRMULA NUEVA O REFORMULACIÓN**

INGREDIENTES	% P/P
PRINCIPIO ACTIVO	86.881
EXCIPIENTE 1	10.947
EXCIPIENTE 2	2.172

Desde que se forma como quedara la estructura del granel se consideran las posibles mermas que sufrirá el proceso, se buscan los códigos de ingredientes que ya se tengan en existencia y se solicita el código del granel y de los ingredientes que no existan, si es que al reformular surge la necesidad de solicitar un nuevo código y se llenan los formatos de la TABLA 3.02 para códigos y el formato de la TABLA 3.03 para la estructura.

Una vez autorizada por las áreas involucradas se carga en el sistema de computo que se maneje.

**TABLA 3.06 ESTRUCTURA DEL GRANEL**

39052601 GRANEL SALUDIN 500MG TABLETAS

RENDIMIENTO TEÓRICO: 100 KG

RENDIMIENTO ESTÁNDAR: 98KG

CÓDIGO	INGREDIENTES	CANTIDAD POR LOTE	UNIDAD DE MEDIDA
10000000	PRINCIPIO ACTIVO	86.881	KG
20000000	EXCIPIENTE 1	10.947	KG
20010000	EXCIPIENTE 2	2.172	KG
		100.000	KG

Lo que se carga en el sistema de computo es muy similar a lo que quedara en el Protocolo de fabricación **TABLA 3.07**. La cantidad unitaria por kilogramo sirve para verificar rápidamente las cantidades que se tienen contra los marbetes de registro.

**TABLA 3.07 PRESENTACION QUE SE MANEJA EN EL PROTOCOLO DE FABRICACIÓN**

CÓDIGO	CANTIDAD UNITARIA POR KG	INGREDIENTES	CANTIDAD POR LOTE	UNIDAD DE MEDIDA	NO. DE CONTROL
10000000	0.868810 KG	PRINCIPIO ACTIVO	86.881	KG	
20000000	0.109470 KG	EXCIPIENTE 1	10.947	KG	
20010000	0.021720 KG	EXCIPIENTE 2	2.172	KG	
			100.000	KG	

Para el caso del acondicionamiento el área de Ingeniería de Empaques es la responsable de indicar que materiales necesitara nuestro granel para acondicionarse **TABLA 3.08.**

En este caso puede ser el acondicionamiento de un producto nuevo un producto de importación en el cual llega el producto a granel y se prepara lo necesario para su acondicionamiento.

**TABLA 3.08 SOLICITUD DE MATERIALES PARA EL ACONDICIONAMIENTO DE UN PRODUCTO NUEVO**

	CÓDIGO	DESCRIPCIÓN
PRODUCTO	_____	SALUDIN 500 MG 40 TABLETAS
ALTA	_____ _____ _____ 51991200	ALUMINIO IMPRESO PVC CAJA INDIVIDUAL CAJA CORRUGADA
BAJA	NO APLICA	NO APLICA
CONDICIONES PARA EL CAMBIO	DAR DE ALTA ESTRUCTURA, UTILIZAR CORRUGADO 51991200 CON MULTIPLO DE 100PZ	
RAZÓN DEL CAMBIO	PRODUCTO NUEVO	
ACTIVIDADES	1 SOLICITUD DE CÓDIGOS 2 DAR DE ALTA EN ESTRUCTURA 3 ELABORAR PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO	

Desde que se forma como quedara la estructura del acondicionamiento se considera el tamaño de lote teórico que se obtendría si el proceso no sufriera mermas así como el tamaño de lote estándar considerando mermas que sufrirá el proceso, esta información ya formada es la que se realiza en formatos para que una vez autorizada por las áreas involucradas se cargue en el sistema de computo que se maneje.

**TABLA 3.09 ESTRUCTURA DE ACONDICIONAMIENTO**

**79052601 SALUDIN 500MG 40 TABLETAS**

RENDIMIENTO TEORICO: 4344 PZ

RENDIMIENTO ESTANDAR: 4257 PZ

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL	CANTIDAD POR LOTE
39052601	GRANEL SALUDIN 500MG TBS.	98.000 KG
51137200	PVC 102 MM 250 MICRAS	22.800 KG
51130000	ALUMINIO 98 MM 20 MICRAS	4.325 KG
50015201	CAJA INDIVIDUAL SALUDIN 40	4,342 PZ
51991200	CAJA CORRUGADA SALUDIN X100 PZ	43 PZ

Lo que se carga en el sistema de computo es muy similar a lo que quedara en el Protocolo de Fabricación.

**TABLA 3.10 PRESENTACIÓN QUE SE MANEJA EN EL PROTOCOLO DE FABRICACIÓN DE ACONDICIONAMIENTO**

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL	CANTIDAD POR LOTE	NO. DE CONTROL
39052601	GRANEL SALUDIN 500MG TBS.	98.000 KG	
51137200	PVC 102 MM 250 MICRAS	22.800 KG	
51130000	ALUMINIO 98 MM 20 MICRAS	4.325 KG	
50015201	CAJA INDIVIDUAL SALUDIN 40	4,342 PZ	
51991200	CAJA CORRUGADA SALUDIN X100 PZ	43 PZ	

En la siguiente TABLA 3.11 tenemos el caso de una reformulación la estructura de nuestro granel se modifico , pero generalmente en el acondicionamiento solo sufrirán cambios los códigos de los materiales impresos.

**TABLA 3.11 ACONDICIONAMIENTO CUANDO HAY UNA REFORMULACIÓN**

	CÓDIGO	DESCRIPCIÓN
PRODUCTO	79052601	SALUDIN 500 MG 40 TABLETAS
ALTA	<u>51130001</u> <u>50015202</u>	ALUMINIO IMPRESO CAJA INDIVIDUAL
BAJA	51130000 50015201	ALUMINIO IMPRESO CAJA INDIVIDUAL
CONDICIONES PARA EL CAMBIO	DAR FECHAS DE EFECTIVIDAD PARA FEBRERO, 1998	
RAZÓN DEL CAMBIO	DAR DE ALTA MATERIALES CON NUEVOS TEXTOS DE LA SECRETARIA DE SALUD	
ACTIVIDADES	1 SOLICITUD DE CÓDIGOS 2 DAR DE ALTA EN ESTRUCTURA 3 CAMBIOS EN PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO	

En este producto solo se solicita el alta de los códigos para aluminio impreso y caja individual, los códigos nuevos serán códigos con terminación consecutiva a los que ya se tenían existentes.

Pero también se da el caso de productos de línea en los que se necesita el alta de un nuevo código TABLA 3.12 y como aquí se indica la razón del cambio es cambio de textos por clasificación de IV a VI del artículo 226 de la Ley General de Salud.



**TABLA 3.12 SOLICITUD DE CAMBIO A ESTRUCTURA DE ACONDICIONAMIENTO**

	CÓDIGO	DESCRIPCIÓN
PRODUCTO	89052601	SALUDIN 500 MG 4 TABLETAS
ALTA	_____	CAJA INDIVIDUAL
BAJA	50021300	CAJA INDIVIDUAL
CONDICIONES PARA EL CAMBIO	INMEDIATO	
RAZÓN DEL CAMBIO	CAMBIO DE TEXTOS POR CLASIFICACIÓN DE IV A VI DEL ARTÍCULO 226 DE LA LEY GENERAL DE SALUD	
ACTIVIDADES	1 SOLICITUD DE CÓDIGO 2 DAR DE ALTA EN ESTRUCTURA 3 CAMBIOS EN PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO	

Es muy importante tener presente que con clasificación IV se refiere a los productos que se venden con receta (éticos).

Pero como se indica que el producto al que se hace referencia empieza con el número 8 (de acuerdo a la TABLA 3.01) se trata de una muestra médica, estas las proporciona el médico. Generalmente incluyen como texto: Fórmula, dosis: la que el médico señale, su venta requiere receta médica, no se deje al alcance de los niños y consérvase en lugar fresco.

Con clasificación VI se refiere a los productos de venta libre (populares). Aquí las muestras que se regalan reciben el nombre de muestra de obsequio o muestra gratis y que puede ser dada por cualquier representante de la empresa en cualquier lugar y evento. Debe incluir leyendas de dosis de acuerdo a la edad del consumidor, dosis máxima por día, leyendas de contraindicaciones, advertencias, reacciones secundarias y todo lo que incluya la Secretaría de Salud al momento de autorizar el marbete como: Lea cuidadosamente las instrucciones; Si persisten las molestias por más de 3 días consulte a su médico u otras, además de regular el tamaño y orientación que deberán tener estas leyendas.

La siguiente figura nos muestra la mecánica que se sigue con el surgimiento de una fórmula nueva o con la reformulación de un producto farmacéutico de una forma generalizada.

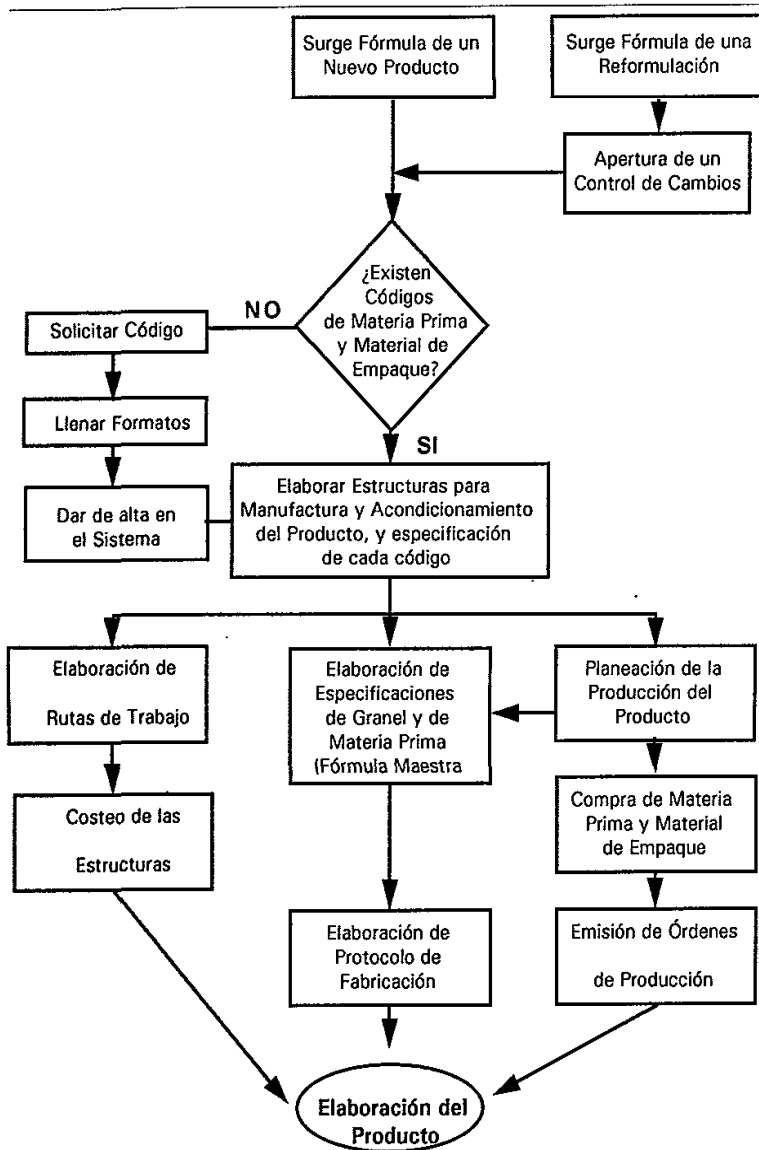


FIGURA 1

## CAPITULO 4.- ESPECIFICACIONES EN LA DOCUMENTACIÓN

### 4.1 Definiciones

Con la asignación de un código o clave surge un documento que es conocido como especificación y que es una forma de documentar la descripción de cada código.

Esto es importante conocerlo ya que como se mencionó los códigos se manejan en la estructura del producto y en los Protocolos de Fabricación y estos tienen un fundamento en la documentación y en los controles que se manejan en las Buenas Prácticas de Manufactura.

Las especificaciones contiene información de compra, fórmulas químicas, dimensiones, manejo de precauciones, condiciones de almacenamiento y cuando se requiere tiene métodos de ensayo, criterios de aceptación.

La especificación identifica al artículo y describe como es este, para que control químico compruebe su identidad y Calidad antes de aceptarlo para su uso y fácil manufactura.

Especificación se define como un documento que establece los requisitos o exigencias que el producto o servicio debe cumplir. Es la descripción de cada material, sustancia y/o producto que incluye la definición de todas sus propiedades y características con las tolerancias de variación de los parámetros de Calidad, así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades 64

---

Una especificación técnica de materiales de empaque es un documento en el cual quedan plasmadas todas las características específicas del material, características técnicas de composición, estructura, dimensionales, de impresión, textos, niveles de calidad, condiciones de transporte, empaque y almacenaje. 60

La identificación de un material puede ser establecida por el nombre del material, identificado el proveedor de quien es obtenido, y manteniendo en una libreta un sistema de trazabilidad para establecer sus orígenes.

El nombre del artículo debe incluir una breve descripción de la función del material o componente en el cual este será usado finalmente, el genérico o nombre común del material y una especificación para identificar exactamente que tipo de material se tiene bajo consideración. 60

#### 4.2 Estructura

Cada página de una especificación debe contener:

Nombre de la compañía,

Código

Descripción del nombre asignado al código,

Numero de edición de la especificación,

Páginas,

Firmas de aprobación,

En adición cada especificación deberá contener lista de vendedores aprobados para ese artículo o material, si el material lo requiere llevará precauciones de manejo y criterios de aceptación.

---

#### 4.3 Manejo de especificaciones

Cuando se requiere un material de empaque el proveedor entrega para el área de Ingeniería de Empaque (por medio del área de compras) una especificación que por lo general contiene la composición del material, medidas, dimensiones, color de su material ejemplo de una especificación de un tubo que se usa para cremas y pomadas, enviada del proveedor.24

**TABLA 4.01 ESPECIFICACIÓN DE PROVEEDOR DE MATERIAL DE EMPAQUE**

Nombre de la compañía	Especificación de tubo	No. Lab.-02		
Dimensión tubo	Dimensión pastilla	Aluminio		
Diámetro 19.05 x 80 a 120 mm	19.05 x 4.5 - 5.0 mm	Norma 1070 a.a.		
Plano mecánico del dibujo (con letras de sismología)				
SÍMBOLO	DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	TOLERANCIA	ACOTACIÓN
d	Diámetro	19.05	+0.15 - 0.10	MM
L1	Longitud	80 - 120	+/- 0.5	MM
S1	Espesor de pared	0.0035	+ 0.001 - 0.0	Pulgadas
S2	Espesor de hombro	0.019	+/- 0.006	Pulgadas
I	Diámetro int. Labio	6.2	+/- 0.1	MM
T	Diámetro cuerda	9.2	+/- 0.1	MM
G	Altura de labio	1.0	+/- 0.1	MM
H	Altura de corona	6.5	+/- 0.2	MM
N	Hilos de pulgada	20	"V"	Pulgadas
V	Espesor de velo	0.004	+/- 0.001	Pulgadas
F	Diámetro exterior labio	7.0	+/- 0.1	MM
K	Profundidad de velo	2.8	+/- 0.25	MM
	Dureza de tubo puro	3.5	+/- 0.1	MM
	Conductividad tubo laqueado	0 - 65		MA
	Recubrimiento interior	Epoxi fenolico	MF - 1849 - BASF	
	Recubrimiento exterior	Base poliester	KOLACK A-4811	
	Tapa	H d p e	PADMEX - 60120	
	Tintas	Base alquidalico	HARTMANN	
Fecha de expedición 14/agosto/1992	Realizo Firma Ingeniería de producto	Aprobó Firma Gerencia de Calidad	PLANTA	

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

---

Tomando como base la especificación del proveedor así como alguna modificación que se considere necesaria se solicita al proveedor al realizar la compra, por medio de una especificación realizada por el área de Ingeniería de Empaques.

En esta área es donde se publica la especificación interna del material, la cual es entregada al área de compras y esta área es la que la entrega directamente al proveedor.

Una vez que se elige de acuerdo a especificaciones, calidad y costo al proveedor para la compra de un material, esta se realiza.

El material llegara al almacén y por medio del código que ya se dio de alta en el sistema de computo será inspeccionado por personal de control químico

El departamento de inspección de materiales revisa el producto de inicio que no este dañado por el transporte.

El código recibido será inspeccionado; con la especificación que se genera dentro de la compañía.

En este capitulo se dara un ejemplo de una especificación de materia prima, de material de empaque y de producto terminado.

No olvidar que todos los productos químicos y componentes que son parte directa del producto final deberán ser ensayados antes de ser liberados, así como aquellos que están en contacto directo con el producto durante el proceso.

En adición a todo material que requiera ensayo, todo aquel material expuesto o deteriorado es un candidato para ensayo, además de que todo material comprado a un proveedor nuevo es analizado hasta que el proveedor sea adecuadamente calificado.

TABLA 4.02 ESPECIFICACIÓN DE MATERIAL DE EMPAQUE DE LABORATORIO FARMACÉUTICO

NOMBRE DE LA COMPAÑÍA	HOJA 1 DE 2
ESPECIFICACIÓN TÉCNICA	INGENIERÍA DE EMPAQUES
Código: 50933000	Descripción: tubo de aluminio Saludin crema 15 gramos
Especificación no. Tub-115	Reemplaza especificación: nueva
Fecha 24 de agosto de 1993	Cambios: nueva
Enviado a: compras	
material	
Tubo: aluminio depresible de 0.100 a 0.140 mm de espesor con recubrimiento interior epoxifenólico.	Tapa: blanca pilón 16 con cono
dimensiones	
Diámetro: 19.05 + 0.15 - 0.10 mm	Texto: según dibujo anexo
Longitud: 100 +/- 1.0 mm	
Espesor de pared: 0.003 + 0.0025 - 0.01 mm	



## ESPECIFICACIÓN TÉCNICA

## INGENIERÍA DE EMPAQUES

## colores

3 tintas pantone: process blue, 347 c  
Y process black  
Sistema de impresión rotogravado

## acabado

Impresión a 3 tintas sobre esmalte base tipo poliéster  
color blanco y orificio ciego.

Revisión de colores de acuerdo a estándar de referencia.

Revisión de textos de acuerdo a marbete autorizado.

La medición de diámetro, longitud y espesor realizarlo de acuerdo a métodos A.S.T.M.

Realizar plan de muestreo de acuerdo a military standard 105 d

## DEFECTOS CRÍTICOS AQL 1.0%

Textos ilegibles

Textos incompletos

## DEFECTOS MAYORES AQL 2.5%

Tubo fuera de dimensiones

## DEFECTOS MENORES AQL 6.5%

Tubo sucio

Impresión porosa

Impresión con piojo

Instrucciones de empaque: en caja corrugada del proveedor conteniendo 403 tubos cada una y con papel encerado por la boca del tubo, cerrando herméticamente la caja.

Se deben identificar los paquetes con nombre, código, no. de pedido, cantidad y fecha.

Nota: el proveedor esta obligado a mantener las condiciones técnicas de fabricación del producto, contenidas en esta especificación y no podrá realizar ningún cambio sin previa solicitud y aprobación.

Aprobado Ingeniería de Empaques:	Firma	Proveedor:	Firma
Aprobado responsable Químico:	Firma	Aprobado Producción:	Firma
Aprobado Aseguramiento de la Calidad:	Firma	Aprobado por Mercadotecnia:	Firma

La responsabilidad para controlar todas estas consideraciones y poder tomar la decisión de si se hacen o no los ensayos y así poder mejorar el resguardo de los productos producidos es de Control de Calidad. Ya que si se esta inclinado a controlar y el laboratorio requiere de muchos ensayos, entonces nunca habrá tiempo suficiente o dinero para soportar la operación, las decisiones hechas deberán ser realistas para obtener buenos resultados.

---

Se debe considerar que los ensayos establecidos sean realizados utilizando métodos validados. Por lo que Control Químico lleva la fuerte carga de analizar el impacto en la Calidad del producto y operaciones que tendrá el nuevo material.

Los vendedores de productos químicos críticos o componentes deben ser calificados, esto significa que el departamento de Aseguramiento de la Calidad debe asegurar a través del departamento de desarrollo de proveedores que los vendedores puedan cumplir y produzcan consistentemente materiales de Calidad reconocida fundamentándose en la capacidad de estos para cumplir con los requisitos. <sup>49</sup>

Nota: es muy importante mencionar que antes de decidir que tipo de material se va a usar en el tipo de empaque que se elija se corran pruebas de estabilidad <sup>26</sup> para verificar que el material que se utilice al estar en contacto con la formulación del medicamento <sup>39</sup>, no se formen productos de degradación, durante alguna esterilización, almacenaje o toxicidad por si se necesitara su implantación en el cuerpo. <sup>73, 39</sup>

Los proveedores(vendedores) son una excelente fuente de información de su producto, proporcionan características y métodos de ensayo, catálogos que contienen secciones de la especificación de un producto y dan referencias.

Para asegurar la calidad se les solicita un certificado de análisis por cada lote y se debe confirmar periódicamente los resultados del proveedor.

El siguiente es un ejemplo de un certificado de análisis de una materia prima proporcionado por el proveedor, donde se observan los requerimientos mínimos que deben contener estos documentos. 38

TABLA 4.03 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

NOMBRE DE LA EMPRESA  
 CERTIFICADO DE CALIDAD  
 PRODUCTO: ASPIRINA

ANÁLISIS No: 3093	FECHA DE ANÁLISIS: 94-10-03
LOTE No: 5155	FECHA DE PRODUCCIÓN: 94-10-03

DESCRIPCIÓN: CRISTALES MALLA No. 3040

ENSAYO	ESPECIFICACIONES USP XXIII	RESULTADOS
IDENTIFICACIÓN A	POSITIVO	CUMPLE
IDENTIFICACIÓN B	POSITIVO	CUMPLE
PERDIDA POR DESECACION	NO MAS DE 0.5%	0.01%
RESIDUO DE IGNICIÓN	NO MÁS DE 0.5%	CUMPLE
CLORUROS	NO MAS DE 0.14%	0.003%
SULFATOS	NO MÁS DE 0.4%	0.00%
SALICILATOS (NO ASPIRINA)	NO MAS DE 0.1%	0.002%
METALES PESADOS	NO MAS DE 0.001%	CUMPLE
SUSTANCIAS CARBONIZABLES	NO MAS COLOR QUE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA Q:	CUMPLE
SUBSTANCIAS INSOLUBLES EN CARBONATO SODICO	SOLUCIÓN CLARA	CUMPLE
IMPUREZAS VOLÁTILES ORGÁNICAS	CUMPLE REQUERIMIENTOS	N.D. DEBIDO A NUESTRO PROCESO DE MANUFACTURA
ENSAYO ACÉTICO ACETILSALICILICO	99.5 - 100.5%	100.1%

N.D. NO DETERMINADO

CONCLUSIÓN: APROBADO  
 FIRMA  
 JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

DIRECCIÓN DE LA EMPRESA, TELÉFONO, FAX, TELEX

Aunque el certificado de análisis del vendedor es aceptable, el departamento de Calidad realiza la especificación del ingrediente (materia prima); mismas que le servirán para el reporte analítico de la materia.

La cantidad de muestra requerida para analizar un código es determinada por la cantidad requerida para realizar el ensayo.

La medida esta especificada en 21 CFR, SUBPART I , 221.170, la cual indica que la compañía debe tomar una muestra del doble número de unidades necesarios para completar los ensayos de especificación del material. 19

Esto además indica que cuando se determina el número de muestras de reserva de producto final, no es necesario incluir el número de muestras necesarias para esterilización y pruebas de pirogenos. Este requerimiento es dependiente del producto.

**TABLA 4.04 ESPECIFICACIÓN INTERNA DE MATERIA PRIMA**

<b>NOMBRE DE LA COMPAÑÍA</b>		
DEPARTAMENTO DE CALIDAD		
REPORTE ANALÍTICO/MATERIA PRIMA		
CÓDIGO: 10000000	NOMBRE: ASPIRINA	
ELABORADO POR: ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	FECHA: MARZO, 1993	
AUTORIZACIÓN ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD: FIRMA      FECHA	AUTORIZACIÓN SERVICIOS TÉCNICOS: FIRMA      FECHA	
RECIBIDO EN CONTROL:      FECHA	MUESTREADO POR: NOMBRE	
CANTIDAD: 3 ENVASES	FECHA: DE MUESTREO	
PROVEEDOR: NOMBRE DE LA COMPAÑÍA	No. DE PROVEEDOR: 5155	
<b>REFERENCIA DE ANÁLISIS: monografía ABRIL, 1993</b>		
<b>ENSAYOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>DESCRIPCION*</b>	Cristales blancos o polvo blanco cristalino en forma de agujas, es inodoro es estable en aire seco y aire húmeda se hidroliza gradualmente a ácido salicílico y ácido acético	CORRECTO

**NOMBRE DE LA COMPAÑIA**

DEPARTAMENTO DE CALIDAD

REPORTE ANALÍTICO/MATERIA PRIMA

CÓDIGO: 10000000

NOMBRE: ASPIRINA

<b>SOLUBILIDAD</b>	Ligeramente soluble en agua, libremente soluble en alcohol; soluble en cloroformo y éter; Poco soluble en éter absoluto.	CORRECTO
<b>IDENTIFICACIÓN</b>		
<b>A. REACCIÓN CON CLORURO FÉRICO</b>	Se produce color rojo-violeta	CORRECTO
<b>B. ESPECTRO DE ABSORCIÓN INFRARROJO</b>	Conforme al estándar de referencia	CORRECTO
<b>PERDIDA AL SECADO*</b>	No mas de 0.5%	0.0423%
<b>RESIDUO DE IGNICIÓN</b>	No mas de 0.005%	0.0%
<b>CLORUROS</b>	No mas de 0.014%	MENOR A 0.014%
<b>SULFATOS</b>	No mas de 0.04%	MENOR A 0.04%
<b>SALICILATOS NO ASPIRINICOS*</b>	No mas de 0.1%	MENOR A 0.1%
<b>METALES PESADOS</b>	No mas de 0.001%	MENOR A 0.001%
<b>SUSTANCIAS FÁCILMENTE CARBONIZABLES</b>	La muestra presenta no mas color que el producido por el fluido q.	CORRECTO
<b>SUSTANCIAS INSOLUBLES EN CARBONATO DE SODIO TS</b>	Una solución de 500 mg en 10ml de carbonato de sodio caliente TS es clara	CORRECTO
<b>IMPUREZAS VOLÁTILES ORGÁNICAS</b>	Cumple con los requerimientos de USP	
<b>ENSAYO</b>	99.5-100.5% base seca	99.7698% B.H. 99.7275% B.S.

\* PRUEBAS REQUERIDAS PARA REANÁLISIS

SE ANEXA CERTIFICADO DEL PROVEEDOR

ANALIZADO

POR: \_\_\_\_\_ FIRMA \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

VERIFICADO

POR: \_\_\_\_\_ FIRMA \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

AUTORIZACIÓN DE CALIDAD: \_\_\_\_\_ FIRMA \_\_\_\_\_

DISPOSICIÓN: APROBADO

Los productos químicos críticos y componentes requieren ensayo de acuerdo a 21 CFR, subparte E 211.84d y subparte H 606.140b

---

Se requieren registros completos de materias primas recién llegadas como:

Cuando fueron recibidas e inspeccionadas

Deben tener:

- ◊ No. de Lote de proveedor,
- ◊ No. de Control asignado,
- ◊ Nombre de la materia prima
- ◊ Quien hizo la inspección
- ◊ Cuando fueron aprobadas
- ◊ Quién tomo la muestra.

Las especificaciones de materias primas especifican aquellas características químicas y físicas que impactan el proceso y la Calidad del producto terminado

Estas especificaciones deben acordarse con el proveedor

La calidad de las materias primas utilizadas en el proceso de medicamentos y productos biológicos estará sujeta a la verificación de su identidad, pureza, esterilidad cuando proceda, inocuidad, potencia, estabilidad, seguridad y cualquier otra prueba que dispongan las autoridades regulatorias. 43

Cuando nos referimos a los códigos de granel y de producto terminado surge la especificación del producto y que es conocida como Fórmula Maestra

---

La Fórmula Maestra (especificación del producto) contiene la información básica necesaria para fabricar y controlar la calidad de un producto.<sup>27</sup> para que pueda ser llevada a cabo consistentemente con personal entrenado.

Estas incluyen :

- ◊ Códigos con sus descripciones
- ◊ Fórmula cualitativa y cuantitativa representando la dosis, tamaño de lote
- ◊ Número de fórmula
- ◊ Fecha de caducidad
- ◊ Equipos de manufactura y acondicionamiento
- ◊ Precauciones de seguridad
- ◊ Procedimiento de fabricación
- ◊ Procedimiento de acondicionamiento
- ◊ Buenas Prácticas de Manufactura
- ◊ Especificaciones de Control de Calidad
- ◊ Rendimientos
- ◊ Lista de Revisiones

Toda la documentación maestra debe estar acorde con el registro del producto

**TABLA 4.05 CARÁTULA DE FÓRMULA MAESTRA**

**FÓRMULA MAESTRA**  
**SALUDIN 500 MG TABLETAS**

La información contenida en esta monografía es propiedad de la Compañía y no debe ser divulgada a personas no autorizadas.

FECHA EMISIÓN: Enero, 1997

REEMPLAZA: Agosto, 1996

CÓDIGO GRANEL: 39052601

CÓDIGO PRES. VENTA: 79052601 (Caja con 40 tabs)

Código F.M.: ALG-010 M1

CADUCIDAD: 2 Años

**I. FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

100 kg

CÓDIGO	INGREDIENTES	% (W/W)	mg/TABLETA	kg/LOTE
10000000	Principio Activo	86.881	500.000	86.881
20000000	Excipiente 1	10.947	63.000	10.947
20010000	Excipiente 2	2.172	12.500	2.172
TOTAL		100.000	575.500	100.000

MARBETE: Cada Tableta contiene 500 mg de principio activo

**TABLA 4.06 EQUIPO EN FÓRMULA MAESTRA**

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Molino Oscilante Manesty con mallas #8, # 20 y # 40 FB-10 o FB-28.</li> <li>2. Mezclador de Pantalón de 1000 kg S/N.</li> <li>3. Máquina Tableteadora Fette P-3100 de 55 punzones con Metalcheck FB-96.</li> <li>4. Punzones cóncavo estándar de 7/16" de diámetro, con marcas características.</li> </ol> |
|--|



**TABLA 4.07 MATERIAL DE EMPAQUE**

51137200	Bobina de PVC Cristal, atóxico, de 102 mm de ancho, 250 micras de espesor.
51130000	Bobina de Aluminio de 98 mm de ancho y 20 micras de espesor.

**TABLA 4.08 PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN**

El principio activo se pasa por malla # 8 para eliminar grumos y se coloca en el mezclador de pantalón; el excipiente 2 se pasa por malla # 20 antes de adicionar al mismo mezclador seguido del excipiente 1 previamente pasado por malla # 40. Mezclar por 10 minutos o hasta homogeneidad.

La mezcla se comprime en Tableteadora Fette P-3100 armada con punzones de 7/16" de diámetro cóncavos estándar a un peso promedio de 575.5 mg, dureza de 3.5 - 8.5 kp y tiempo de desintegración menor a 1 minuto.

**TABLA 4.09 MÉTODO GENERAL DE MANUFACTURA**

1. Pasar a través de malla # 8, 86.881 kg del principio activo para eliminar grumos a través de molino oscilante o equivalente. Colocar en el mezclador PK.
2. Pasar a través de malla # 20, 2.172 kg del excipiente 2 a través de molino oscilante. Recibir en contenedores de capacidad adecuada con doble bolsa de polietileno y adicionar al mezclador del paso anterior.
3. Pasar 10.947 kg del excipiente 1 por malla # 40 mezclado
4. Mezclar durante 10 minutos.
5. Comprimir la mezcla en una Tableteadora Fette P-3100 usando punzones cóncavo estándar de 7/16", con marcas características, a las siguientes especificaciones:

*Peso Promedio: 575.5 mg*  
*Límites peso: 546 - 604 mg*  
*Espesor: 5.50-5.70 mm*  
*Dureza: 3.5-8.5 kp (Durómetro Erweka)*  
*Tiempo Desintegración: Menor a 1 minutos*  
*Friabilidad: Menos de 1 %*

9. Enviar una muestra representativa de tabletas a Control de Calidad para análisis y aprobación

**TABLA 4.10 PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO**

**EQUIPO:** Máquina IMA-62 Blister Pack

1. Acondicionar las tabletas en blisters de 10 unidades; cada blister deberá estar identificado con número de lote y fecha de caducidad.
2. Empacar en caja individual 4 blisters de 10 tabletas. La caja individual deberá estar debidamente codificada con el número de lote, fecha de caducidad y precio.
3. Colocar en caja corrugada 100 cajas individuales x 40's e identificar con la siguiente leyenda:  
  
Nombre del Producto, Presentación, Número de Lote, Código del Producto, Fecha de Caducidad, Cantidad de piezas por corrugado e Inicial del nombre y apellido paterno completo de los empacadores.
4. Enviar las cajas corrugadas al almacén para su distribución.

**TABLA 4.11 PRECAUCIONES**

1. El área debe de encontrarse limpia.
2. Equipo totalmente limpio e identificado.
3. Documentación totalmente autorizada por las áreas competentes.
4. Coladeras con rejillas de protección.
5. Equipos de medición con etiqueta de calibración vigente.

**TABLA 4.12 CONDICIONES DE SEGURIDAD**

1. Los operadores deben usar su equipo de seguridad:
  - Mascarilla contra polvos o cubreboca
  - Fajilla
  - Guantes
  - Zapatos de seguridad.
2. Los operadores deben de estar perfectamente capacitados en el uso de todo tipo de equipo usado en este proceso.
3. Los equipos deben tener conexiones eléctricas en buen estado de conservación, sin cables pelados o áreas donde se exponga el operador a electricidad de alta tensión.
4. Debe evitarse en lo posible tener el piso mojado para evitar resbalones.

**TABLA 4.13 ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD**

DESCRIPCIÓN:	Tableta biconvexa de color blanco con marcas características, libre de materia extraña.
IDENTIFICACIÓN: a) HPLC	Tiempos de retención semejantes al estándar.
PESO PROMEDIO:	575.5 mg
UNIFORMIDAD DE PESO:	Cumple la prueba USP: 95 - 105 % del peso promedio.
DESINTEGRACIÓN:	NO MAS DE 1 MINUTO.
DUREZA:	3.5-8.5 Kg (Al tiempo de liberación).
FRIABILIDAD:	Menor a 1%
ESPESOR:	5.50-5.60-5.70 mm
DISOLUCION:	
Principio Activo	Cumple los requerimientos de la USP vigente con Q= 80 %.
ENSAYO:	
Principio Activo:	475 - 525 mg/tableta, (95-105 %)
PERDIDA AL SECADO	No mas de 1.5 % (Tentativo)

**TABLA 4.14 RENDIMIENTO Y LISTA DE REVISIONES**

98 % Mínimo

1. Editada: Agosto 1996
2. Primera Revisión: Enero 1997 (Con cambio de proveedor de principio activo)

## CAPITULO 5.- ASIGNACIÓN DE NÚMERO DE LOTE

### 5.1 Definiciones

Lote: es una cantidad específica de cualquier materia prima o producto que haya sido elaborado bajo condiciones equivalentes de operación y durante un periodo determinado. 2

Lote: conjunto de unidades de producto del cual se toma la muestra para su inspección y determinar la conformidad con el criterio de aceptación. 66

Número de Lote: designación en número y/o en letras del medicamento, que permite identificar al Lote a que este pertenece y que, en caso de necesidad, permite localizar y revisar todas las operaciones de fabricación e inspección practicadas durante su Producción. 68

Los Números de Lote sirven para distinguir entre eventos del proceso idénticos. Por tanto un Número de Lote es asignado a cada evento separado de Producción para cada compuesto del proceso distinto o producto final.

El Número de Lote es la clave para la historia del registro del producto y este debe ser el mismo durante la fabricación, acondicionamiento, almacenamiento, distribución y venta del mismo.

---

El Número de Lote de Producción, también llamado registro de lote, se define en 21 CFR 210.3. de la siguiente manera: Número de Lote o Número de Control significa cualquier combinación distintiva de letras, números o símbolos, o cualquier combinación de ellos, de los cuales se puede determinar la historia completa de la manufactura, proceso, empaque, cuarentena y distribución de un lote de medicamentos u otro material.

El Lote es también definido en 21 CFR 210.3: lote significa una cantidad específica de fármacos u otro material que intenta tener una Calidad y carácter uniforme, dentro de límites especificados y es producido de acuerdo a una orden de fabricación individual durante el mismo ciclo de fabricación.

## 5.2 Generalidades

Para identificar completamente un material (artículo) se requiere un código y un número de lote.

⇒ El código dice de que material(artículo) se trata.

El Número de Lote nos indica cuando entró a la planta, si fue o no aprobado, si fue o no reconsiderado, y mas tarde permitirá saber en que lote de producto se utilizó o para materias primas y materiales de empaque también es utilizado el No. de Lote como No. de Control.

El No. de Control es el que utilizaremos en los Protocolos de Fabricación.

A menos que ambos números aparezcan en un material, su identificación es cuestionable

---

Los Números de Lote y/o Control son asignados cuando un material es recibido o cuando este se produce dentro de la fábrica.

El Número de Lote debe indicarse en los Protocolos de Fabricación para proporcionar información sobre parámetros de tiempo y ubicación de la fabricación.

Cuando un Lote de Producción ha sido rechazado y se han impreso demasiadas etiquetas para un lote específico, estas deben ser destruidas, pero antes deben ser contabilizadas y firmadas en bitácora registrando el porque, cuando, por quien, el nombre del producto y el Número de Lote.

### 5.3 Mecánica de la asignación de números de lote de materias primas y/o materiales de empaque.

Cuando un material es recibido, un empleado documenta esta llegada en una bitácora de entradas el material tendrá asignada una numeración de entrada en la bitácora, que pueden ser números simples o alfanumérica: aa001, aa002.....ab001, ab002.....etc.

Esa numeración alfanumérica será el No. de Control que se manejara durante la vida de ese material y junto a cada Número de Control asignado ira información complementaria la cual contiene columnas de:

código, descripción del material recibido, proveedor, No. de Lote de la manufactura, No. de orden de compra, iniciales del transportista del material y comentarios.

---

Para ejemplificar hablaremos de una materia prima X, que le llamaremos Aspirina.

Llega un pedido de Aspirina con la orden de compra que indica el No. de Lote de su fabricación NP6328, el empleado que recibe la información de ese envío lo anotara en su bitácora y como el No. de entrada disponible de la bitácora es AA303, el tambor que contiene Aspirina será etiquetado con el No. de Control con que se recibió y con toda su información complementaria. A otra llegada por separado se le deberá asignar otra numeración que por entrada consecutiva, sería AA404. Así se hará para cada embarque.

Si por ejemplo llegan juntos: 20 tambores de Aspirina PN6328, 15 contenedores Aspirina 4R89T y 5 botes de Aspirina 5Z89N; aunque son botes que contienen todos Aspirina, tienen diferentes números de lote del fabricante, por lo que se asignaran 3 números de entrada diferentes. Si al día siguiente llega otro embarque de Aspirina con el No. de Lote de fabricación 5Z89N a este se le asignara otro número de entrada diferente. Para asegurar el control y documentación de entrada de materiales se deberá hacer a través de un departamento central de recepción.

Cada material que se recibe y se etiqueta se lleva a un área de cuarentena. Esta información también se alimenta en el sistema de computación en el que se manejan todos los materiales. La etiqueta comúnmente es de color naranja y lleva en lo alto tanto el código del material recibido, como la numeración de entrada (No. de Control).

El No. de Control que es el número con el que se inspeccionara el material de empaque o el número con el que Control Químico analizara los ingredientes.

El departamento de Calidad es notificado de esta recepción ya sea al departamento de inspección de materiales o a Control Químico para toma de muestra para análisis.

Cuando el artículo es liberado Control de Calidad prepara la etiqueta de liberación y la coloca junto a la etiqueta anterior.

La etiqueta de liberación es verde, contiene el código del material, el Número de Control para el material; se indica la fecha de expiración y las condiciones de almacenamiento del material El personal de manejo de materiales moverá el material al área de liberación

Este cambio también se realiza en el sistema de computo, ya que es material que se tiene disponible para la fabricación.

Si un material es rechazado como resultado de la inspección de control químico y/o análisis químico a este material se le colocara una etiqueta de rechazo que es de color rojo, este material será cambiado al área de rechazo en espera de alguna disposición, reconsideración o retorno.

TABLA 5.01 ETIQUETA DE CUARENTENA

cuarentena	
Código: _____	No. de Control: _____
Descripción: _____	
Cantidad: _____	
Muestreado por: _____	fecha: _____



**TABLA 5.02 ETIQUETA DE LIBERACIÓN**

Liberación	
Código: _____	No. de Control: _____
Condiciones de almacenamiento: _____	
Fecha de expiración: _____	

**TABLA 5.03 ETIQUETA DE RECHAZO**

Rechazado	
Código: _____	No. de Control/Lote: _____
Fecha: _____	nombre de la persona: _____

#### 5.4 Números de lote en Producción

Para cada código de producto a granel, producto intermedio, producto terminado, manufacturados durante el año se lleva un Número de Lote que sirve para distinguir a un producto entre idénticos procesos, por lo que el Número de Lote es asignado para cada Producción que se realiza por separado.

El Número de Lote provee información acerca de fecha y localización de parámetros de manufactura.

El Número de Lote, el nombre del producto y la cantidad de activo por forma farmacéutica son muy importantes para la identificación de un lote. 32

---

### 5.5 Un proceso común de asignación de números de lote en muchos laboratorios farmacéuticos es el siguiente:

El departamento de planeación de la Producción es quien entrega al químico del departamento de Aseguramiento de Calidad las ordenes de Producción de manufactura y/o acondicionamiento (con la impresión del reloj checador indicando la hora y fecha de entrega) estas están basadas en el programa mensual de la Producción.

El personal de Aseguramiento de la Calidad procede a la asignación del Número de Lote para las ordenes de manufactura y acondicionamiento de acuerdo con bitácora

El personal de Aseguramiento de la Calidad expide copia de los Protocolos de Fabricación originales correspondientes a las ordenes de Producción enviadas por el departamento de planeación.

Se confronta la orden de Producción contra el Protocolo de Fabricación correspondiente, verificando que la descripción del producto, código, número de fórmula del producto correspondan a ambos; así como también, el tamaño del lote, los códigos y las cantidades de las materias primas. Se asigna un número consecutivo de número de lote de acuerdo al codificado que maneje la compañía, empleado en el registro de lotes.

Existen compañías en las que el No. de Lote de acuerdo a su sistema de computación, ya viene impreso, porque en lugar de sacar copias a un documento original, emiten directamente los Protocolos de Fabricación desde su sistema de computo.

Un ejemplo de codificación de la compañía prototipo que se ha manejado es:

**TABLA 5.04 CODIFICACIÓN DE UN GRANEL**

- |  |
|--|
| 1. La primera letra representa al país (México).....Y  |
| 2. Una serie de 3 números que es el que corresponde al número consecutivo en la bitácora.....005                             |
| 3. Dos letras mayúsculas, la primera representa el año..... G y la segunda el mes en la que se manufactura el producto.....C |

Ejemplo: Y 005 GC de acuerdo con la nomenclatura corresponde al quinto lote de manufactura expedido en

Marzo, 1996.

1990.....A	1991.....B	1992.....C
1993.....D	1994.....E	1995.....F
<b>1996.....G</b>	1997.....H	1998.....Y
ENERO.....A	FEBRERO...B	MARZO.....C

Cuando el orden de Producción de manufactura sea para un producto intermedio, el personal de Aseguramiento de la Calidad asigna el Número de Lote de acuerdo con otra codificación como la siguiente:

**TABLA 5.05 CODIFICACIÓN DE UN PRODUCTO INTERMEDIO**

- |  |
|--|
| 1. Una letra mayúscula que indica el año que se expide la manufactura del producto.....G         |
| 2. Una serie de 4 números que hacen referencia al número consecutivo del número de lote.....0029 |

Ejemplo: G 0029 tenemos que el producto cuyo número de lote consecutivo de manufactura es el 29 y que fue expedido en el año de 1996.

---

Para cada Lote fabricado deberá existir un Protocolo de Fabricación en el cual pueda comprobarse que el producto fue fabricado, inspeccionado y analizado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en fórmula maestra del producto y su respectivo Protocolo de Fabricación, la orden de fabricación debe incluir la información completa relacionada con dicha fabricación. 67

Dentro de los productos intermedios tenemos como ejemplo la preparación de una solución colorida que posteriormente se usará junto con otros ingredientes de la formulación para la manufactura de una crema cosmética.

El personal de Aseguramiento de la Calidad realiza el foliado con el Número de Lote asignado a todas las hojas del protocolo; así como también de la(s) orden(es) de Producción correspondiente(s) colocando además en los espacios indicados la inicial del nombre, apellido paterno completo de quien realiza la expedición. Estos lotes deben estar registrados en las bitácoras correspondientes que se tienen para el control de los mismos.

Para protocolos de acondicionamiento el personal de Aseguramiento de la Calidad confronta la orden de Producción (acondicionamiento) contra el protocolo de acondicionamiento, verificando que el nombre, código, número de fórmula del producto, presentación del producto correspondan en ambos, así como el tamaño de lote, códigos de los materiales de empaque, cantidades y del granel que se usa para ese acondicionamiento en ambos.

Para el acondicionamiento de productos (tabletas, efervescentes, líquidos, polvos, semisólidos) se deberá acondicionar el granel cuyo Número de Lote corresponda a la orden de fabricación del más antiguo al más reciente.

---

Para el acondicionamiento de productos (tabletas, efervescentes, líquidos, polvos, semisólidos) se deberá acondicionar el granel cuyo Número de Lote corresponda a la orden de fabricación del más antiguo al más reciente.

Para cada Lote acondicionado debe existir un protocolo de acondicionamiento en el cual pueda comprobarse que el producto fue revisado, identificado y empacado de acuerdo a lo establecido en los procedimientos y a las instrucciones descritas en el mismo. 44

En el caso de productos importados, asignar Número de Lote consecutivo, así como el del proveedor.

Se procede a foliar con el Número de Lote ya asignado a la manufactura del granel, el resto de las hojas que conforman el protocolo, así como también la orden de Producción de acondicionamiento correspondiente; se coloca también la caducidad del producto y precio (si es que lleva), la inicial del nombre, apellido paterno completo y fecha de quien realiza la expedición.

Estos datos son registrados en las bitácoras correspondientes que se llevan para el control de estos productos.

Una vez asignado el Número de Lote el personal de Aseguramiento de la Calidad entrega la orden de Producción de manufactura y/o acondicionamiento junto con el protocolo correspondiente al responsable del área de Producción de acuerdo al tipo de producto que se fabricará.

La documentación de los lotes deberá ser almacenada por un año después de la fecha de expiración del producto, a menos que los requisitos locales especifiquen periodos más largos.

## CAPITULO 6.- PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN

### 6.1 Definición

Los procedimientos son una definición escrita de un sistema en donde se describen las actividades a realizar, describe exactamente como realizar el trabajo, define responsabilidades, sirve como base de capacitación, comunica políticas de la compañía, satisface requerimientos legales.

Aseguran que todos los sistemas importantes estén claramente definidos

Los Procedimientos Estándar de Operación (PEOs) describen tareas que deben ser realizadas e indican si la información debe ser registrada y colectada como parte de la realización de la tarea indicada.

Procedimiento Estándar de Operación son documentos que describen como realizar varias operaciones de rutina, facilitando la manufactura

### 6.2 Generalidades

En los Protocolos de Fabricación se debe hacer referencia a los PEOs que se utilicen para realizar adecuadamente la manufactura de los productos. En los Procedimientos Estándar de Operación se establece Quién, Como y Cuándo se deben realizar las actividades que afectan la Calidad de los-

---

productos o servicios. Ayudan a las personas en el desarrollo de sus funciones, evitando mediante la apropiada utilización de los mismos, fallos, errores, omisiones e improvisaciones.

Aseguran que se cumpla con los requerimientos locales de Buenas Prácticas de Manufactura, así como con las políticas corporativas de las compañías farmacéuticas.

Los laboratorios de Control de Calidad y las áreas productivas deben contar con PEOs para asegurar el mantenimiento, limpieza, orden y conservación. 69

Los PEOs reducen los riesgos de equivocación por parte de las personas que realizan el proceso. Minimizan por lo tanto la introducción de posibles errores.

Así como en los Protocolos de Fabricación, todos los Procedimientos Estándar de Operación deben escribirse en forma clara y con vocabulario sencillo.

Deben establecerse sistemas que aseguren que todo el personal involucrado reciba los procedimientos así como las modificaciones aprobadas. 31

Estos contienen paso a paso instrucciones con tecnicismos que se manejan en Control de Calidad, Producción, mantenimiento, manejo de materiales, validaciones, quejas, devoluciones, recalls, son consultados diariamente para completar sus tareas de manera confiable y consistente; siempre debe

---

estar claramente definida la forma de escribir, revisar, aprobar, emitir, entrenar y actualizar procedimientos.

Cuando la información registrada es específica de un producto esta llega a ser parte del Protocolo de Fabricación ya sea de manufactura o de acondicionamiento. Un PEO debe ser útil para diferentes tipos de productos.

El PEO no cambia aunque las especificaciones de los resultados de los ensayos cambien de producto a producto. Para asegurar que un procedimiento es estándar no debe contener especificaciones de los resultados del procedimiento en el PEO. 18

El nivel de confianza de muchos sitios de manufactura podría caer en improvisaciones si el diseño y contenido de los documentos de la colección de datos estuviera acorde al mismo pensamiento y planeación de aquellos dados para desarrollar anteriormente PEOs. Hay muchas opciones que están disponibles para registro, colección de datos y otras informaciones que serán parte del Protocolo de Fabricación de Manufactura o de Acondicionamiento. Casi siempre cualquier formato de colección de datos es aceptable para FDA aunque sea tan largo como los datos colectados, siempre y cuando sea acorde a requerimientos regulatorios - los datos deben ser completados, registrados en el tiempo en el que las tareas son realizadas y si es necesario fechadas y firmadas. 10

El área de Auditoría de Calidad tiene una actividad planeada y sistemática que nos permite identificar en forma objetiva la efectividad del sistema de Aseguramiento de la Calidad y que



---

consiste en hacer evaluaciones del grado en que se llevan a cabo los Procedimientos de cada área como son el manejo de códigos, especificaciones, PEOs, Protocolos de Fabricación, estructuras de los productos etc. Todo debe estar acorde a las Buenas Practicas de Manufactura.

Cuando se realiza la auditoria el auditor debe entender en el procedimiento la técnica intrínseca del ensayo, por lo que el auditor debe ser una persona calificada con experiencia; ya que si es un auditor en microbiología deberá entender los ensayos de microbiología, o si se auditara la documentación, el auditor deberá entender el manejo de la documentación por lo que es productivo tener un equipo de auditores de varios especialistas. 6

### 6.3 Capacitación

Dentro de todo esto esta la capacitación del personal, se debe capacitar al personal en las actividades a desempeñar, , capacitar al personal en Buenas Practicas de Manufactura y capacitar al personal para desarrollarse adecuadamente y poder obtener un producto efectivo, puro y seguro.

La capacitación es una forma de instruir que tiene como finalidad enseñar a los trabajadores a realizar de manera correcta, las actividades que se desarrollan dentro de la empresa en la que prestan sus servicios.

---

La capacitación es muy importante en el aumento de la productividad (la productividad es la eficiencia del proceso para que la organización convierta los insumos a productos), ya que no es el resultado de trabajar más duro sino de trabajar eficientemente. 22

La capacitación es eficiente en la medida en que atiende de la mejor manera las necesidades reales de capacitación dentro de una empresa, tomando en cuenta las actividades que cada trabajador debe realizar y los problemas que se presentan cuando las efectúa. 48

La falta de capacitación es negativa porque produce:

- Desperdicio de materiales de trabajo por errores en su utilización
- Que los productos resulten defectuosos o no correspondan a las especificaciones
- Que no se puedan realizar los procedimientos de trabajo por desconocimiento
- Que los procedimientos existentes no se sigan al realizar el trabajo
- Que los productos terminados no tengan la calidad requerida
- Que el supervisor se queje frecuentemente de las fallas que se cometen

*Aunque el tema principal no sea conocer acerca de la función de PEOs es importante conocer las bases que se tienen ya que cada sistema involucra los PEOs para su desarrollo y Buenas Practicas de Manufactura.*

---

#### 6.4 Consideraciones de un Procedimiento Estándar de Operación.

- Se debe capacitar al personal para que este conozca sus funciones, pueda seguir un procedimiento ya existente y pueda escribir como son las operaciones que realiza.
- La operación debe ser escrita por la persona que realiza la operación, con esta base el supervisor de Producción debe escribir y redactar el PEO.
- Se debe redactar el PEO cuidando la semántica (términos técnicos que se emplean para el mejor entendimiento).
- Se debe cuidar el contenido de fondo, no caer en comentarios repetitivos.
- El PEO se debe reducir de acuerdo al entrenamiento que se le da a la gente. Pero en las actividades críticas y complejas se debe detallar aunque el operador tenga 10 años de práctica.
- Si hay un paso nuevo en la operación, debe estar bien detallado.
- Se le debe dar a conocer al operador la diferencia entre la aplicación de un procedimiento y un instructivo
  - a) procedimiento: este se debe leer totalmente antes de iniciar la actividad.
  - b) instructivo: este se sigue conforme se lee
- El procedimiento lo debe entender cualquier persona que tenga el perfil para desarrollar el puesto.
- Es muy importante que los PEOs se apeguen a la realidad.
- Se debe cuidar que no se realicen solo por cumplir un requisito por lo que se debe dar a conocer la importancia que tienen estos al personal involucrado.
- Se debe tener presente que es muy diferente saberlo hacer que enseñar.

- 
- Se debe preparar el instructor para la divulgación del PEO.
  - Se debe preparar material de apoyo.
  - Buscar medios de evaluación inmediatos, para conocer si al divulgar el PEO, quedó claro.
  - No olvidar el invitar a todos los involucrados.
  - Dar seguimiento al entrenamiento del PEO; el aprendizaje de PEOs es aprendizaje de aplicación.

### 6.5 Estructura general del Procedimiento

Para la elaboración de Procedimientos Estándar de Operación es muy importante que se de a conocer a todo el personal de PEO de PEOs que es el documento general que indica la estructura que deben llevar todos los procedimientos que se realicen.

Aquí es importante mencionar que aunque el Protocolo de Fabricación y los PEOs dan el procedimiento de tal forma que cualquier persona que lo consulte pueda seguir y efectuar todos los pasos descritos en este sin dificultad.

Y que es diferente a la información que mencionamos debe existir en los Protocolos de Fabricación.

---

Todo Procedimiento Estándar de Operación debe contener la siguiente información.

- I. Objetivo
- II. Información general (si aplica)
- III. Responsabilidades
- IV. Equipo y material (si aplica)
- V. Procedimiento
- VI. Criterio de aceptación
- VII. Acciones correctivas
- VIII. Referencias
- IX. Lista de distribución
- X. Diagrama de flujo

Indicar el nombre de la persona que elaboró el procedimiento de acuerdo a las necesidades de su área o departamento; así como referir al personal que debe autorizar (directores, gerentes o personal asignado), los cuales deben realizar alguna etapa o etapas para que se cumpla la operación descrita en el procedimiento.

---

1. En el **objetivo**. - Se establecen los pasos a seguir en el procedimiento para que este sea editado y usado efectivamente por todo el personal, logrando la continuidad de las operaciones y actividades involucradas en el sistema. Indicamos que esperamos obtener al realizar este procedimiento.

2. En **información general**. - Se menciona información útil referente al objetivo del procedimiento.

Por ejemplo

Procedimiento Estándar de Operación: es un documento que describe en forma escrita, clara y detallada los pasos a seguir para efectuar una operación, trabajo o actividad y éste debe explicar como van a realizarse éstos, por quien, cuando, donde y como.

Este documento debe ser:

-Identificable, tener un Título, una Clave de Control, Fecha de vigencia y

estar numeradas todas las páginas

-Legible, Claro y Sencillo.

-Útil y Dinámico.

-Escrito correctamente.

-Descrito bajo un flujo lógico.

-Realizado por el usuario.

Los procedimientos tienen la función de asegurar que todos los sistemas y/o actividades que se realizan en la compañía estén claramente definidos y documentados, de este modo cualquier persona entrenada será capaz de efectuar la operación descrita en estos. Aseguran que se cumpla con los requisitos locales y corporativos de Buenas Prácticas de Manufactura.

---

Las causas para la emisión y/o actualización de procedimientos surgen de:

- Cualquier modificación realizada al proceso y/o al equipo.
- Alguna operación no documentada
- Como resultado de auditorías (como operación de mejora al procedimiento)
- Por revisión bianual del procedimiento como norma general (obsolescencia por fecha de activación)
- Por ser un procedimiento nuevo.

3. En cuanto a **responsabilidades**.-es la sección en la que se detallan las responsabilidades de todos los que intervienen en el procedimiento a describir, de cumplir con los requerimientos especificados en estos, mantenerlos actualizados, así como capacitar a su personal a cargo y verificar que éstos se sigan.

4. En cuanto a **equipo y material**.-se deben describir todos los elementos que se requieran para efectuar las actividades que se detallan en el procedimiento. Aplica para actividades técnicas, manuales u operativas.

En esta etapa incluir el equipo de protección personal para cumplir con las normas de seguridad e higiene.

5. Como **procedimiento**.-en esta etapa se debe reflejar paso a paso y en orden secuencial todas las operaciones organizativas o de proceso.

---

El emisor es responsable de solicitar al coordinador de Aseguramiento de la Calidad (que es generalmente el área que designan las compañías para el control de PEOs), la asignación del número consecutivo de su clave para todo nuevo procedimiento que se genere en su departamento o área.

Ningún emisor podrá asignar la numeración de sus procedimientos nuevos para evitar duplicidad de números y claves.

La codificación que posee el procedimiento se modificará adicionando una letra al consecutivo de la clave como sufijo para indicar que el procedimiento ha sido revisado y reeditado.

Las claves que sean canceladas no podrán ser nuevamente utilizadas para asignación.

Todo procedimiento debe contener la inicial del nombre y apellido paterno completo así como la fecha y firma de quien autoriza y quien emite.

Todo procedimiento debe ser autorizado por el responsable o auxiliar ante la SSA y las gerencias de área involucradas en la operación.

Todo procedimiento vigente debe ser revisado cada dos años o anualmente si el caso lo amerita. Si al transcurrir este tiempo el documento no requiere actualización, el responsable de éste en ese momento debe notificar al coordinador de Aseguramiento de la Calidad, llenando en una bitácora que el documento no requiere cambio y su status se mantiene vigente. Esta operación solo puede ser efectuada en una sola ocasión y el personal debe ser reentrenado.



---

El emisor elaborará el procedimiento (nuevo o actualizado) en borrador y lo circulará par revisión y aprobación usando una hoja que se solicita al coordinador de Aseguramiento de la Calidad (formato) en donde indica el nombre del procedimiento, el número de procedimiento, fecha de circulación, indica el tiempo permitido para que cada área permanezca con el procedimiento, que generalmente no es por más de tres días, si indica a que gerencias se circulará el procedimiento y se dejan espacios para indicar la inicial del nombre y apellido paterno completos de cada gerencia, firma, fecha de autorización, comentarios, fecha de circulación a la siguiente gerencia. Esta hoja se va entregando a cada gerencia y/o personal autorizado para revisión.

Los directores y gerentes pueden delegar la función de revisión y aprobación al personal que consideren está capacitado para cumplir con esta operación (jefe/supervisores).

Los responsables involucrados deben firmar y fechar el formato y en caso dado anotar sus comentarios en el mismo o en el borrador.

Una vez efectuada la revisión por los responsables, el emisor evaluará los comentarios si existen. Si el comentario aplica, se incluye en el procedimiento. Si no aplica, comentar el punto con el responsable que lo señaló.

Si no existe ningún comentario o corrección, el área emisora imprime el procedimiento en formato original.

El emisor entrega el procedimiento original junto con el borrador y formato con firmas de revisión de los responsables señalados en el mismo, para su autorización definitiva.

---

Una vez autorizado el procedimiento en formato original este se entrega al coordinador de Aseguramiento de la Calidad para que proporcione las copias autorizadas y foliadas para efectuar el entrenamiento.

Todo personal involucrado en las etapas de un procedimiento debe ser entrenado, debe leer, entender y usar este. La operación realizada para entrenarlo debe quedar documentada., Registrando el nombre de los participantes.

El coordinador de Aseguramiento de la Calidad debe activar el procedimiento en su sistema de control.

Los responsables a los que se les otorga copia autorizada del o los procedimientos debe mantenerlos dentro del área de trabajo y en lugar accesible donde puedan ser consultados por el personal que efectúa la actividad.

El emisor de un procedimiento que se revisa y actualiza, es el responsable de recoger las copias de la edición anterior de este y en bitácora de Aseguramiento de la Calidad indica la causa si el documento que pasa a ser obsoleto no es devuelto por las gerencias

6. En el **criterio de aceptación**.-es la parte en la que se describen los parámetros a cumplir. Por ejemplo: no se activará ningún procedimiento si no cumple con los puntos descritos en este procedimiento.

---

No se activará ningún procedimiento nuevo o con cambios si antes no se ha entrenado al personal involucrado.

7. En **acciones correctivas**. - Es donde se esclarece que se debe hacer en caso de desviación o no cumplimiento de criterio de aceptación.

Por ejemplo: cualquier corrección posterior a la emisión y durante su vigencia, originará una nueva emisión de este.

8. En **referencias** -se deben enlistar todos los documentos consultados para la elaboración del procedimiento, como podrían ser políticas de la compañía, Procedimientos Estándar de Operación, normas y reglamentos oficiales, libros o manuales de operación.

9. En **lista de distribución**. -enlistar al personal de áreas el cual debe conocer, aplicar y cumplir con lo descrito en el procedimiento. Aquí se indican nombres de las direcciones, gerencias, jefaturas, supervisiones.

10. En **diagrama de flujo**.- Se hace la representación esquemática de un proceso o procedimiento el cual permite describir paso a paso los puntos más importantes de cualquier operación del proceso y de esta forma no ignorar alguna etapa de esta operación o proceso.

La TABLA 6.01 es el ejemplo de un PEO enfocado al manejo de Generación y/o cambio de los Protocolos de Fabricación.

**TABLA 6.01 PROCEDIMIENTO DE EMISIÓN DE PROTOCOLOS DE FABRICACIÓN DE MANUFACTURA Y ACONDICIONAMIENTO**

Página 1 de 7	Clave de Control: PI-007B
Substituye a: PI-007A de Marzo, 1995	Revisión: 1
Vigente a partir de: Noviembre, 1996	
Procedimiento de: Ingeniería de Producto	
<i>Nombre: Generación y/o Cambios a Protocolos de Fabricación de manufactura y acondicionamiento</i>	

AUTORIZACIONES	NOMBRE	FIRMA	FECHA
INGENIERÍA			
SERVICIOS TÉCNICOS			
PRODUCCIÓN			
CALIDAD			
PLANEACIÓN Y CONTROL DE INVENTARIOS			
ELABORO			

### I. OBJETIVO

Establecer el sistema para la actualización y/o generación de Protocolos de manufactura y acondicionamiento.

### II. INFORMACIÓN GENERAL

Razones principales para la emisión de Protocolos:

Elaboración de Fórmula Maestra de un nuevo producto, o por reformulación de los productos de línea.

Página 2 de 7	Clave de Control: PI-007B
Substituye a: PI-007A de Marzo, 1995	Revisión: 1
Vigente a partir de: Noviembre, 1996	
Procedimiento de: Ingeniería de Producto	
<i>Nombre: Generación y/o Cambios a Protocolos de Fabricación de manufactura y acondicionamiento</i>	

Controles de Cambios: Por Validación de procesos, cambios de equipos, técnica de manufactura, límites de controles en proceso, rendimientos, mermas, cambios de tamaños de lote, cambios de materias primas y/o material de empaque.

Cambios en códigos, gráficos, múltiples de corrugados, actualización de procedimientos, modificación/adición

Página 2 de 7	Clave de Control: PI-007B
Substituye a: PI-007A de Marzo, 1995	Revisión: 1
Vigente a partir de: Noviembre, 1996	
Procedimiento de: Ingeniería de Producto	
Nombre: <i>Generación y/o Cambios a Protocolos de Fabricación de manufactura y acondicionamiento</i>	

2. Controles de Cambios: Por Validación de procesos, cambios de equipos, técnica de manufactura, límites de controles en proceso, rendimientos, mermas, cambios de tamaños de lote, cambios de materias primas y/o material de empaque.

1. Cambios en códigos, gráficos, múltiples de corrugados, actualización de procedimientos, modificación/adición de formatos, modificación al procedimientos de empaque, fechas de efectividad, obsolescencia de materiales.

EN EL CASO No. 1 La Gerencia de Servicios Técnicos entregará a Aseguramiento de la Calidad y a Ingeniería de Producto (emisión de Protocolos) el original y copia de la Fórmula Maestra autorizada para resguardo y elaboración de Protocolos así como el Control de Cambios que respalda a la Fórmula Maestra en el caso de reformulación.

EN EL CASO No. 2 La persona emisora del Control de Cambios indicará los cambios pertinentes en su formato, los cuales ya deben estar revisados y autorizados por las Gerencias y/o Jefaturas involucradas para dicho cambio, principalmente se debe considerar el efecto sobre estudios de validación; si se genera algún cambio en parámetros físicos, estos deberán estar soportados por resultados estadísticos, así como información de nuevos proveedores, estudios de Control Químico. Debe tener la información que aplique y respalde el cambio solicitado.

EN EL CASO No. 3 Para cambios en protocolos en los que no se afecte la Calidad del producto y que tienen la finalidad de mejorar la documentación plasmando lo que realmente se hace durante el proceso; se efectúa la modificación solicitada en la bitácora de Ingeniería de Producto (emisión de protocolos).

En cualquiera de los tres casos el Protocolo será revisado y autorizado por:

- Gerencia de Servicios Técnicos
- Gerencia de Producción correspondiente
- Jefatura de Aseguramiento de Calidad, Coordinación de Documentación.

Página 3 de 7	Clave de Control: PI-007B
Substituye a: PI-007A de Marzo, 1995	Revisión: 1
Vigente a partir de: Noviembre, 1996	
Procedimiento de: Ingeniería de Producto	
Nombre: <i>Generación y/o Cambios a Protocolos de Fabricación de manufactura y acondicionamiento</i>	

### III. RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad del área de Ingeniería verificar el cumplimiento de este procedimiento estrictamente al 100% como aquí se describe.

Es responsabilidad de Ingeniería de Producto realizar su cumplimiento con fines de emisión de protocolos.

Es responsabilidad de Servicios Técnicos proporcionar el soporte de validación de procesos y equipo para cada producto.

Es responsabilidad de Aseguramiento de la Calidad verificar que el aval de validación este dado y se cumpla.

Es responsabilidad de planeación proporcionar las fechas de efectividad de los materiales para asegurar la generación de documentos de acuerdo a la existencia de estos.

### IV. EQUIPO Y MATERIAL

no aplica

### V. PROCEDIMIENTO

1- EN EL CASO No. 1 El área de Servicios Técnicos entrega la fórmula del Producto Nuevo o Reformulación al área de Ingeniería para que esta elabore los cálculos de nuevas estructuras de manufactura y acondicionamiento de acuerdo al Tamaño de Lote designado por Servicios Técnicos, se llenan formatos de solicitud de códigos y estructuras (Ver CAPITULO 3). Estos formatos se entregan a la Gerencia de Planeación y Control de Inventarios para asignación de nuevos códigos así como solicitud de fechas de vigencia para los nuevos materiales con formato de estructuras, estos formatos son retornados a Ingeniería de Producto para juntar las aprobaciones de los formatos de las áreas de Costos, Ingeniería Industrial, Calidad y Planeación y así dar alta de estructuras en el sistema de computo.

Página 4 de 7	Clave de Control: PI-007B
Substituye a: PI-007A de Marzo, 1995	Revisión: 1
Vigente a partir de: Noviembre, 1996	
Procedimiento de: Ingeniería de Producto	
<i>Nombre: Generación y/o Cambios a Protocolos de Fabricación de manufactura y acondicionamiento</i>	

Para la elaboración de protocolos el área de Servicios Técnicos deberá entregar a Ingeniería de Producto copia de la Fórmula Maestra ya autorizada por las Gerencias involucradas.

2- EN EL CASO No. 2 Una vez que Ingeniería de Producto cuenta con el Control de Cambios debidamente autorizado, se revisa de que tratan los cambios; si es necesario hacer modificaciones a las estructuras se realizan en los formatos antes mencionados e igual se les da seguimiento de autorizaciones y se dan de alta en el sistema de computo. Los cambios surgidos por la validación de un proceso y/o calificación de un equipo deben quedar asentados en el Protocolo especificando condiciones de operación, número de identificación del equipo, número del protocolo que avala dichos cambios (información que se plasmara desde que se genere el Control de Cambios por el área de validaciones). El Protocolo de Fabricación se modifica si el cambio es inmediato o se modifica cuando se necesite de acuerdo a fechas de efectividad asignadas por La Gerencia de Planeación y Control de Inventarios.

3- EN EL CASO No. 3 Una vez solicitado el cambio en la bitácora, si dicho cambio es por modificación de múltiplo en el corrugado, fechas de efectividad de materiales de empaque o algún cambio en cantidad de algún material se proceda como se mencionó a la elaboración de formatos para modificación en el sistema de computo y después modificar el Protocolo de Fabricación; otros cambios que no impliquen cambio en el sistema se van realizando de acuerdo a prioridades de los mismos.

4- Durante la revisión de los Protocolos cada área dará énfasis a los siguientes aspectos:

- |   |   |
|---|---|
| a) Fórmula Cualitativa/Cuantitativa                 | Servicios Técnicos - Calidad - Ingeniería |
| b) Códigos  | Servicios Técnicos - Calidad - Ingeniería |
| c) Procedimientos de Manufactura                    | Producción - Servicios Técnicos           |
| d) Formatos de Control en Proceso                   | Producción - Servicios Técnicos           |
| e) Rendimientos                                     | Producción - Calidad - Servicios Técnicos |
| f) Condiciones de Operación y equipos especificados | Servicios Técnicos - Producción           |

La revisión deberá efectuarse en forma integral con objeto de que la información plasmada sea exacta y confiable.

Página 5 de 7	Clave de Control: PI-007B
Substitye a: PI-007A de Marzo, 1995	Revisión: 1
Vigente a partir de: Noviembre, 1996	
Procedimiento de: Ingeniería de Producto	
Nombre: <i>Generación y/o Cambios a Protocolos de Fabricación de manufactura y acondicionamiento</i>	

PARA EL CASO No. 1 Las revisiones deberán efectuarse en un lapso máximo de 72 horas por Gerencia para cada Protocolo.

PARA EL CASO No. 2 Y 3 Referente a modificaciones, las revisiones por cada Gerencia deberán efectuarse en un lapso no mayor de 24 horas hábiles por cada Protocolo, y ser mecanografiado y firmado en formato en 48 horas (tiempo total 1 semana).

#### Mermas teóricas

5- Las Mermas Teóricas Incluidas en los protocolos de manufactura y acondicionamiento son teóricas, están se encuentran en un procedimiento de Calidad; en base a este se investiga cualquier discrepancia en cuanto a rendimientos fuera del porcentaje establecido y es modificado de acuerdo a estudios de Validación o indicaciones en Fórmula Maestra que se realicen para un producto en específico. *54*

#### GRANELES

Tabletas Vía húmeda	3%
Semisólidos	1%
Tabletas Vía seca	1%
Óvulos	1%
Polvos	1%
Líquidos	1%

#### PRODUCTOS IMPORTADOS

Granulados	1%
Ampolletas/frascos	1%
Cápsulas	1%
Terminados	1%

#### MATERIAL DE EMPAQUE

Banco estireno	1%
Inserto	1%
Relleno	1%
Encogible	2%
Juego división p/CCC	1%
Tapón cónico	2%



Página 6 de 7	Clave de Control: PI-007B
Substituye a: PI-007A de Marzo, 1995	Revisión: 1
Vigencia a partir de: Noviembre, 1996	
Procedimiento de: Ingeniería de Producto	
<b>Nombre:</b> <i>Generación y/o Cambios a Protocolos de Fabricación de manufactura y acondicionamiento</i>	

Polibond	2%
Blisters Terminado	1%
Securitainer	1%
Jumbo papel fusión	2%
Charola	1%
Sticker	1%
Folleto	1%
Código barras	1%
Volante promocional	1%
Casquillos	2%
liner	1%
Tarro	1%
Etiquetas autoadheribles	2%
Frascos PVC, PAD	1%
Frascos vidrio	2%
PVC para Blisters	2%
Aluminio para encefalanado	2%
Instructivos	1%
Cápsulas vacías	1%
Corrugados	1%
Etiquetas engomadas	2%
Polypaper	2%
Cajas individuales y camisas	2%
Tubos aluminio	1%
Bandas de Garantía	1%
Aluminio para blister	2%
Celofán, celopostal	2%
Góleros	1%
Contenedor óvulos	2%
Vasos, cucharas	1%
Tapas	2%

#### FECHAS DE EFECTIVIDAD

6- Si las fechas de efectividad no se cumplen es responsabilidad del área de Planeación y Control de Inventarios el notificar a Ingeniería de Producto la nueva fecha de vigencia (esto se hace vía formato de cambios a fechas de efectividad para estructuras), con este nuevo plan de fechas de efectividad Ingeniería de Producto realiza los cambios en las estructuras de los productos afectados así como también realiza el cambio en todos los protocolos que necesiten modificarse con los códigos de los materiales de empaque, materias primas que deban ser vigentes ya sea por agotar existencias de materiales de acuerdo a permisos de la Secretaría de Salud, Imagen de la Compañía, Imagen del producto, mejor maquinabilidad.

Página 7 de 7	Clave de Control: PI-007B
Substituye a: PI-007A de Marzo, 1995	Revisión: 1
Vigente a partir de: Noviembre, 1996	
Procedimiento de: Ingeniería de Producto	
Nombre: <i>Generación y/o Cambios a Protocolos de Fabricación de manufactura y acondicionamiento</i>	

7- Con copia de la estructura y memorándum, se entregará a la Jefatura de Aseguramiento de la Calidad o a la Coordinación de Aseguramiento de la Calidad, el Protocolo original para su resguardo y aplicación.

8. El coordinador de Aseguramiento de la Calidad integrará el nuevo Protocolo al Master File, destruyendo el original anterior del producto para evitar mezcla de Documentos. Cada vez que se solicite una emisión del Documento con su orden de Producción correspondiente, el personal de liberaciones fotocopiará el Protocolo original, anexando la copia a la orden de Producción.

#### VI. CRITERIO DE ACEPTACIÓN

1.-El Protocolo deberá contener toda la información referente a códigos, precauciones, seguridad, procesos y sus controles respectivos, además de ser claros y concisos para que permitan dar trazabilidad o reproducibilidad en procesos de acuerdo al diseño del producto y/o validación del proceso.

2.-En caso de no haber un respaldo para efectuar los cambios, no se generara el Protocolo.

#### VII. ACCIONES CORRECTIVAS

No aplica.

#### VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

PI - 007 A, MARZO, 1995

#### IX. LISTA DE DISTRIBUCIÓN

GERENCIA DE INGENIERÍA	GERENCIA DE CALIDAD
GERENCIA DE SERVICIOS TÉCNICOS	GERENCIA DE LOGÍSTICA
GERENCIA DE PRODUCCIÓN	JEFATURA TÉCNICA
GERENCIA DE PLANEACIÓN Y C. INVENTARIOS	JEFATURA ASEGURAMIENTO CALIDAD
JEFATURA DESARROLLO FARMACÉUTICO	JEFATURA LÍQUIDOS
JEFATURA TABLETAS	INGENIERÍA DE PRODUCTO
JEFATURA SEMISOLIDOS	

## CAPITULO 7.- CONTROL DE CAMBIOS

### 7.1 Definiciones

El Control de Cambios es un sistema de monitoreo formal por medio del cual los representantes calificados de las disciplinas adecuadas revisan los cambios actuales o propuestos que pueden afectar un proceso validado para determinar la necesidad de implementar acciones correctivas que asegurarían que el sistema recupere fácilmente o mantenga su estado validado.

La validación de un proceso establece la evidencia científica documentada que demuestra con un alto grado de seguridad que un proceso produce consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones de diseño de acuerdo a estándares de Buenas Prácticas de Manufactura. 51

La validación de una técnica analítica busca evaluar estadísticamente los errores de esta, utilizando para ello métodos estadísticos con los que conoce y asegura la confiabilidad de los resultados que se obtengan al aplicar la técnica. 61

La validación de los métodos analíticos es el proceso de determinación de la adecuabilidad de una metodología dada, que provea datos analíticos útiles. En este proceso la decisión de si un método es útil es hecha después de que las características han sido evaluadas con respecto a los datos requeridos de un problema analítico en específicas condiciones.

---

La revalidación es la repetición del proceso de validación o de una porción específica de él.

La revalidación debe confirmar periódicamente que los parámetros operativos y los resultados de ejecución de los equipos críticos o procesos permanezcan bajo control. A menudo la revalidación es un estudio seleccionado para verificar que los parámetros del proceso estén bajo control.

## 7.2 Generalidades

Los fabricantes deben identificar, controlar y validar pasos críticos de los procesos que podrían afectar la Calidad del ingrediente activo farmacéutico.

Los documentos guía de la industria farmacéutica para ingredientes activos farmacéuticos están incorporados a 2 fundamentales conceptos:

- 1) Aplicación de controles de Buenas Prácticas de Manufactura de todos los pasos de manufactura comenzando con el origen de los materiales y
- 2) La validación de pasos críticos del proceso. <sup>38</sup>

Se debe garantizar que la Calidad del producto final no se vea afectada por los cambios que sea necesario implementar durante el proceso de fabricación.

Todas las operaciones deben tener implementado un Sistema de Control de Cambios, el cual define los tipos de cambio incluidos, los procesos de evaluación requeridos, quien revisa la información, el registro del formato, la decisión y verificación de la implementación.

---

Como se menciona en el procedimiento de emisión de Protocolos de Fabricación (CAPITULO 6) todo cambio que se realice a estos, que pueda afectar la Calidad del producto debe estar documentado por un Control de Cambios; todas las actividades involucradas se realizan de acuerdo a la validación de los procesos.

Los cambios en las condiciones de operación y en las actividades pueden nulificar los datos de validación y afectar la Calidad del producto.

Tenemos que identificar y documentar todas las actividades necesarias que se requieran realizar previas a la implementación del cambio en la que todas las áreas involucradas participen, además evalúen los resultados que surjan como implementación del cambio.

El sistema debe identificar el cambio, evaluar el impacto e iniciar la revalidación cuando sea necesario. Los sistemas más efectivos de Control de Cambios están integrados en el mantenimiento continuo o monitoreo de sistemas tales como:

Ordenes de trabajo de cambio de equipo

Fórmulas

Procesos

Cambios de material.

La documentación base para la decisión (revalidar o no) es esencial.

---

Se evalúa la relevancia de un cambio de equipo, materiales, instalaciones, ambiente, etapas del proceso. Recalificar el equipo o un proceso que ha estado inactivado durante algún tiempo; por ejemplo 1 año y ayuda a determinar la causa de una falla inexplicada del producto.

La validación se termina cuando el proceso ya no representa problemas, dicho de otra forma es cuando ya se controla el proceso y se tiene una minimización de costos, y lo podemos verificar al revisar estudios de estabilidad del producto, si el producto tiene 2 años en estabilidad y se le realiza un análisis químico y este se encuentra dentro de especificaciones podemos corroborar que realmente el proceso esta validado.

La validación de procesos de manufactura constituye una acción continua a través de la cual la realización del proceso es constantemente vigilada y evaluada. Las complejidades de los procesos de manufactura modernos pueden hacer necesario adaptar o alterar parámetros existentes, ya que presentan variables inesperadas que pueden afectar el proceso de manufactura y el producto terminado. Por ejemplo, un ligero cambio en las características físicas de un ingrediente, o en el orden en que se agregan los ingredientes, puede alterar la biodisponibilidad de un medicamento. En tales casos, una muestra del producto terminado podría cumplir con los criterios de disolución compendiados, pero presentar un patrón de disolución substancialmente diferente de aquel producido antes de que se realizaran los cambios.<sup>55</sup>

Consecuentemente cualquier cambio propuesto en las actividades y en las condiciones operacionales deben ser evaluadas y se deberán iniciar acciones apropiadas para proveer datos que

---

confirman la aceptación del cambio para realizar así una revalidación del proceso. Y tener nuevamente la validación vigente.

Para cada producto existe un protocolo de validación que es un plan escrito que describe como llevar a cabo la validación, como medir el éxito del proceso, del método o equipo. Este identifica los criterios de aceptación para materias primas, variables del proceso, productos intermedios y producto terminado.

Los manufactureros han entendido que un buen producto es el resultado de un buen proceso y que ambos, procesos y productos deben ser analizados y controlados para asegurar productos de Calidad. Así en el laboratorio, los ensayos de métodos analíticos y procesos deben ser controlados para asegurar la Calidad de los resultados. 29

Cada operación esencial en el desarrollo, manufactura y control de productos farmacéuticos es confiable, reproducible y capaz de proveer la Calidad del producto deseado, si las instrucciones de Producción establecidas y los procedimientos de control son seguidos. 44

En un sentido más amplio la validación es un proceso que identifica y entiende las causas de las variaciones. Las técnicas de validación exitosas tienen como características comunes que incluyen un entendimiento profundo del proceso y las variables que le afectan, control efectivo de esta variables, variación mínima del proceso, producto de Calidad consistente y clientes satisfechos. Mientras que con técnicas de validación incompetentes y/o un mal manejo del Control de Cambios resulta un producto de Calidad inconsistente; esto refleja la falta de entendimiento de los

---

procesos, la no identificación o control de las variables clave, la poca o nula recolección de información, así como fallas periódicas y costos crecientes.

la meta primordial de un sistema es mejorar el proceso de manufactura a un punto tal que se produzcan componentes defectivos dentro de un límite económicamente aceptable

Cabe intercalar aquí una frase del concepto de Calidad: si las cosas se hacen bien desde el principio, ¿para que gastar en Control de Calidad? Esto quiere decir que si la Calidad se verifica en cada etapa del proceso, no se requiere ninguna verificación al final.

El costo de corregir un defecto en un componente al inicio de la cadena de Producción es una fracción del costo de corregirlo en el producto final. 79

la validación tiene beneficios como son:

- ⇒ Reducción de rechazos y procesos
- ⇒ Reducción en costo por menos rechazos y reprocesos
- ⇒ Disminuir lo relacionado a fallas en el proceso
- ⇒ Comienzo de nuevas operaciones en una forma rápida y confiable
- ⇒ Ayuda a establecer controles
- ⇒ Mas fácil Producción a gran escala de procesos desarrollados en plantas piloto
- ⇒ Aumentar nivel de automatización
- ⇒ Fácil desarrollo de implementación de programas de mantenimiento de equipo



- 
- ⇒ Mejora percepción de los empleados hacia los procesos
  - ⇒ Reducción de pruebas en procesos y producto terminado
  - ⇒ Investigaciones más rápidas y precisas sobre desviaciones del proceso. <sup>13</sup>

Para que un producto preserve su condición de validado, deben tomarse medidas para permitir que cualquier cambio significativo en el proceso se reconozca y canalice con prontitud.

Tales medidas de Control de Cambios se aplican a: el sitio de Producción, la fuente de materia prima, el material de empaque primario, mantenimiento, modificaciones o nuevo equipo, condiciones de proceso, reformulación, etiquetado, instalaciones, Procedimientos Estándar de Operación, Protocolos de Fabricación, condiciones ambientales, métodos analíticos, especificaciones o cualquier otro aspecto del sistema de proceso que tenga algún efecto en su estado de control, y por lo tanto en el estado de validación.

Por ejemplo si cambiamos de proveedor de alguna materia prima, se realiza la validación a la materia prima (ya que debe presentar las mismas características físicas y químicas que la anterior).

Y con respecto al proceso de fabricación en el que se utiliza se hace la revalidación para asegurarnos que esa materia prima no cause problemas de reproceso o rechazo. <sup>16</sup>

---

### 7.3 Áreas involucradas en la aceptación de Control de Cambios

Hay varios departamentos involucrados para que este Control de Cambios pueda ser aceptado, ya que cada uno se involucra de alguna forma.

#### Servicios Técnicos

Incluyendo al área de validación

- Debe identificar que el cambio propuesto no afecte la Calidad del producto.
- Determinar si es necesaria la revalidación de los métodos o recalificación de equipos, instalaciones y probar el trabajo que será realizado.
- Preparar el protocolo de revalidación si se requiere.
- Efectuar los cambios en la fórmula maestra

#### Ingeniería

- Si el Control de Cambios esta debidamente autorizado por las áreas involucradas modificara los Protocolos de Fabricación de manufactura o acondicionamiento y realizara el cambio en el sistema de computo si aplica.
- Modificara especificaciones de material de empaque y/o dibujos cuando sea necesario.

---

## Producción

- Es responsable de asegurar que la implementación del cambio sea consistente con las necesidades de la Producción y apegarse a las actividades establecidas, .
- Que las pruebas señaladas estén enfocadas a productos y tamaños de lote representativos a manufacturar.
- Debe verificar que las pruebas efectuadas para la implementación del cambio cumplan con todos los procedimientos aplicables como son fórmulas maestras, protocolos de validación, Protocolos de Fabricación de manufactura y/o acondicionamiento que aseguren que el cambio es factible.

## Calidad.

- Programa y realiza los análisis necesarios para asegurar el cumplimiento de la implementación del cambio.
- Realiza pruebas de estabilidad cuando se requiera.
- Es responsable de evaluar los resultados de las pruebas para asegurar que el cambio proponga al propósito de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- Modificara las monografías de control químico y formatos de reporte cuando sea necesario.

---

### Ingeniería de planta.

- Si el cambio afecta sobre las instalaciones o equipos, esta área es responsable de implementar el cambio y documentarlo a través de actualizar los dibujos aplicables.
- Asegurar que los cambios se realizan con las Buenas Practicas de Manufactura.
- Debe actualizar los Procedimientos Estándar aplicables al área de ingeniería.
- Es responsable de entregar el equipo y las instalaciones en el momento requerido, siguiendo los procedimientos actuales.

### Logística.

- Es responsable de programar las fechas de los cambios, entregando los materiales aprobados en el tiempo requerido.
- Si el cambio se realiza con proveedores de materias primas y material de empaque, ésta área deberá coordinar compras con desarrollo de proveedores e implementar el cambio y documentarlo en el listado de proveedores aprobados.

### Auditoría técnica.

- Es el departamento responsable de verificar que este procedimiento se cumpla
- Emite reporte mensual de todos los cambios propuestos, así como el status.

- 
- Convoca a junta bimensual para el seguimiento de los cambios implementados y propuestos junto con la dirección industrial y las diferentes gerencias.

Todas las áreas juegan un papel importante en la implementación del Control de Cambios.

La persona que origina el cambio es quien solicita el formato al departamento de auditoría técnica que es quien le asigna un número consecutivo.

Los procedimientos de Control de Cambios deben definir:

- ⇒ Tipos de cambios a ser evaluados.
- ⇒ Evaluación a ser considerada para cada cambio
- ⇒ Quien decide lo profundo de la evaluación
- ⇒ Quien es el responsable de la implementación

TABLA 7.01 PROPUESTA DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CAMBIOS

1. Departamento.- Nombre del departamento a que pertenece el originador.
2. Preparado por.- Es el nombre del originador.
3. Fecha.- Fecha en que se origina el documento.
4. Se indica si es un cambio o una eliminación.
5. Si es por cambios en el empaque primario.- Si se indica que se, entonces el departamento de ingeniería de empaques indicara la fecha del cambio, firmara en el cambio propuesto, anexara muestras de empaques y circulara a otras áreas para que anexen estudios de estabilidad.
6. Aquí se indica si es mandatarario o voluntario.
7. Se indicara aquí el nombre de los productos afectados o discontinuados
8. Se indica el número de fórmula (F.M.) de los productos indicados en el punto anterior.
9. Descripción del producto.- Se indica el nombre del producto y la presentación que tienen.
10. Descripción del cambio propuesto.- Se indica con detalle cuales serán los cambios y la naturaleza y alcance del cambio o discontinuación propuesta.
11. Razón del cambio.- se indica la causa del cambio y que o quien la origina.
12. Anexos.- Aquí se lista los documentos de soporte y se anexan al formato (planos, estudios de estabilidad, muestras de empaques, estudios de parámetros físicos de tabletas)
13. Firma del originador.- Aquí se incluye el nombre
14. Fecha programada.- se indica la fecha en que el cambio se llevara a cabo.
15. Número de registros y clasificación.- este es el número que asigna auditoria de producto para control por número de file.
16. Para quién va dirigido.- Aquí van los nombres de las personas involucradas para comentarios respecto a aprobar y conocer el cambio.
17. Decisión.- Aquí se indica si es aprobado, no aprobado, si se necesita anexar algún otro documento. Esto de acuerdo a la decisión de cada persona de cada área.
18. Comentarios.- Estos se anotan si se creen convenientes.
19. Firma.- Aquí firman las personas involucradas en la inspección final y aprobación.
20. Cambio real.- Describir cual fue el cambio que se logro implementar.
21. Beneficios.- Indicar todas aquellas mejoras logradas con el cambio
22. Conclusiones.- Describir la conclusión final del cambio
23. Fecha de cierre.- Fecha en la que se da por concluido el cambio.
24. Firma.- Firma del jefe de auditoria después de verificar la efectividad alcanzada por el cambio.

---

Toda la documentación originada para este cambio será archivada con el formato de cambio en el departamento de auditoría técnica para su resguardo.

Cuando hay un cambio de especificaciones se deben anexar los resultados obtenidos; es muy importante que los datos sean analizados por las áreas involucradas y que no se omita ninguno de estos ya que los resultados obtenidos en el laboratorio o en el control de proceso de fabricación que estén fuera de especificaciones pueden ser causadas por algún error. Las regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura exigen preservar la información completa derivada de todas las pruebas para asegurar el cumplimiento con las especificaciones, ya que en ocasiones los resultados fuera de especificaciones iniciales son claramente atribuibles a un lote defectuoso. Otras veces el reanálisis inmediato de la muestra confirma los resultados fallidos y dentro del proceso el resultado fuera de especificaciones puede ser causado por un mal funcionamiento del equipo, un error del operador de Producción o bien un proceso mal definido o inadecuado. »

Cuando el cambio impacta a los productos auditoría técnica enviará copia de los productos a Aseguramiento de la Calidad para su resguardo en el archivo maestro del producto.

Los procedimientos que son afectados por el Control de Cambios propuesto quedan actualizados en el momento del cambio.

Pero si no se realiza lo que se propuso en el Control de Cambios se levantará un reporte de desviación al responsable para corrección.

Y si el cambio propuesto no fue efectivo, no alcanza el objetivo planteado, auditoría técnica cancela el cambio informando a los departamentos involucrados para regresar al sistema anterior.

## CAPITULO 8.- FORMATO DE PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO

### 8.1 Definiciones

Acondicionamiento se define como operaciones incluyendo el llenado y el rotulado, necesarias para convertir un producto a granel en producto terminado.

Producto terminado: es el medicamento en su presentación final que se encuentra listo para su distribución y venta una vez que haya sido aprobado.<sup>30</sup>

### 8.2 Manejo

La mecánica para la elaboración de los Protocolos de Acondicionamiento es similar a los de Manufactura. En todo el protocolo de acondicionamiento en cada hoja lleva:

- ◊ la Leyenda de Documento Confidencial
- ◊ Nombre de la Compañía
- ◊ Paginación.
- ◊ Generalmente la primer hoja lleva:
  - El código del producto que se acondiciona
  - EL nombre que se le da al producto



- 
- La presentación como se ofrece al consumidor para su venta
  - La fecha en que se edito la Fórmula Maestra
  - El Número de Fórmula en la que se baso para la elaboración del documento
  - La fecha de vigencia del protocolo de Acondicionamiento
  - Indicar si es documento nuevo o que número de revisión tiene.
  - También es muy importante que se dejen los espacios en los que se anote información como la siguiente:
  - No. De Orden
  - No. de Lote
  - Fecha de expedición
  - Nombre de la persona que expide el Documento
  - Firmas de Autorizaciones.

Es importante que en el Protocolo se indique el equipo que se utilizara para el acondicionamiento del granel, pero esto puede realizarse en la segunda hoja, es muy importante que se indiquen las Instrucciones generales de trabajo esto igual se maneja en el Protocolo de Manufactura generalmente se abarca información de Buenas Prácticas de Manufactura en las que se menciona:

- Que se deben realizar tal como lo indica el protocolo las actividades enunciadas
- Se indica el equipo de seguridad con el que se va a trabajar
- La verificación de Instrumentos y/o equipos de calibración vigentes
- Que las áreas deben estar limpias e identificadas
- Que los procedimientos a utilizar se encuentren disponibles en el área.

TABLA 8.01 CARÁTULA DE PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO

NOMBRE DE LA EMPRESA

**PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO**

ESTE ES UN DOCUMENTO LEGAL Y CONFIDENCIAL, MANTENGA SU INTEGRIDAD Y LIMPIEZA

CÓDIGO: 79052601	NO. DE ORDEN.	FECHA DE EXPEDICIÓN:	HOJA 1 DE 14
PRODUCTO: SALUDIN 500MG 40 TABLETAS	NO. DE LOTE:	ELABORADO EN:  INGENIERÍA DE PRODUCTO	APROBACIÓN SERVICIOS TÉCNICOS: FECHA:
VIGENTE A PARTIR DE SEPTIEMBRE, 1996 REVISIÓN NO.: 2	EXPEDIDO POR:	APROBACIÓN CALIDAD: FECHA:	APROBACIÓN PRODUCCIÓN: FECHA:
RENDIMIENTO TEÓRICO: 4,344 PZ	RENDIMIENTO ESTÁNDAR: 4,257 PZ	FECHA DE FÓRMULA MAESTRA: ENERO, 1997	F.M.: ALG - 101 MI

**LISTA DE MATERIALES**

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL	CANTIDAD POR LOTE	NÓ. DE CONTROL
39052601	GRANEL SALUDIN 500MG TABLETAS	98.000 KG	
51137200	PVC 102 MM 250 MICRAS	22.800 KG	
51130000	ALUMINIO 98 MM 20 MICRAS	4.325 KG	
50015201	CAJA INDIVIDUAL SALUDIN 40 TB	4,342 PZ	
51991200	CAJA CORRUGADA SALUDIN X100 PZ	43 PZ	

El rendimiento teórico es considerando el total surtido en la formulación, en este caso sería de 100 kg y que sería el número de piezas máximo a obtener.

El rendimiento estándar surge considerando el 2% de merma que se pierde durante el proceso.

Los excesos de materiales se dan de acuerdo a PI - 007B DEL CAPITULO 6.

TABLA 8.02 INSTRUCCIONES GENERALES

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO

CONFIDENCIAL

Hoja 2 de 14

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG

NO. DE LOTE:

INSTRUCCIONES GENERALES

1. ANTES DE INICIAR EL PROCESO AQUÍ DESCRITO, EL OPERADOR DEBE LEER ESTE PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO. TODA DUDA DEBERÁ ACLARARSE CON EL SUPERVISOR O RESPONSABLE DEL DEPARTAMENTO.

ESTE PROCEDIMIENTO DEBE SEGUIRSE TOTAL Y ESTRICTAMENTE EN EL ORDEN AQUÍ MARCADO.

2. ES OBLIGATORIO QUE EL OPERADOR USE EL UNIFORME REGLAMENTARIO, Y EL EQUIPO DE SEGURIDAD ASIGNADO, DURANTE TODO EL PROCESO.

3. EL AREA Y TODO EL EQUIPO A UTILIZAR, DEBERÁN ESTAR LIMPIOS, SECOS E IDENTIFICADOS, ESTA INFORMACIÓN DEBE ESTAR DOCUMENTADA EN LAS BITÁCORAS CORRESPONDIENTES DE LIMPIEZA, USO Y MANTENIMIENTO.

4. SE DEBE SOLICITAR AL SUPERVISOR DE PRODUCCIÓN LA VERIFICACIÓN DE LA LIMPIEZA DEL EQUIPO Y AREA. NO SE DEBE INICIAR NINGÚN PROCESO, SI NO SE CUENTA CON LA AUTORIZACIÓN RESPECTIVA.

5. TODOS LOS INSTRUMENTOS Y/O EQUIPOS A UTILIZAR DEBERÁN TENER CALIBRACIÓN APROBATORIA VIGENTE (CUANDO APLIQUE).

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

NOMBRE DE LA EMPRESA  
 PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG

NO. DE LOTE: \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO: \_\_\_\_\_

EQUIPO A UTILIZAR: MAQUINA IMA-62

PROCEDIMIENTO DE EMPAQUE

1. Acondicionar las tabletas en Blister de 10 tabletas cada uno, que deberá estar identificado con No. de Lote y Fecha de Caducidad.
2. Empacar en cada caja individual 4 Blister de 10 tabletas. La caja deberá estar debidamente codificada con su No. de Lote, fecha de caducidad y precio.
3. Colocar en cada caja corrugada 100 cajas individuales identificar con la siguiente leyenda:  
 nombre del producto, presentación, No. de Lote, fecha de caducidad, número de piezas por corrugado, código del producto e inicial del nombre y apellido paterno completo de los empacadores.

MUESTRAS DE RETENCIÓN: 3 PZ.

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

Las muestras de retención son entregadas por los supervisores de Producción al personal de Calidad junto con con este protocolo de acondicionamiento, para asegurar se que las muestras de producto recibidas correspondan al No. de Lote, presentación y cantidad indicada.

El número de piezas de retención es de acuerdo a la cantidad de muestra que necesita control químico para realizar su análisis de producto con una repetición.

NOMBRE DE LA COMPAÑÍA  
PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG  
PRESENTACIÓN: X 40 TB

NO. DE LOTE: \_\_\_\_\_

REGISTRO DE CONTROLES EN PROCESO

NOTAS

Generar la prueba positiva de las leyendas a marcar en el blister, caja individual y corrugado, una vez ajustado el equipo, solicitando la autorización correspondiente antes de iniciar la actividad.

Anexar al Protocolo de Acondicionamiento correspondiente cada una de las pruebas positivas generadas.

Efectuar el control de atributos cada media hora, revisando cinco unidades.

Anotar el Número de piezas defectuosas (Cuando aplique) en la casilla que corresponda al atributo a inspeccionar.

En caso de exceder el número de DEFECTIVOS detener la Producción, revisar al 100% la Producción a partir de la última prueba y documentar.

Si los resultados continúan fuera de lo especificado el producto deberá ser recuperado del empaque defectivo y reacondicionado dentro de los parámetros de calidad del producto establecidos.

Verificar el funcionamiento correcto de la cabeza lectora del equipo IMA, desafiando el equipo por eliminación de producto, asegurándose visualmente que el blister incompleto es eliminado por el equipo y no integrado a la caja individual como producto terminado.

NOMBRE DE LA EMPRESA  
**PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO**

**CONTROL DE PRUEBAS AL VACÍO**

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG      PRESENTACION: X 40 TB      NO. LOTE:

**REGISTRO DE CONTROLES EN PROCESO  
INSTRUCCIONES**

1. Efectuar las pruebas cada media hora.
2. Colocar un mínimo de 50 Tabs. (un blister de cada caja) en el desecador y verificar la hermeticidad de acuerdo al procedimiento PHE - 002B.
3. Cuando se detecten fallas en el equipo, efectuar las pruebas cada 15 minutos.
4. El número de defectivos no deberá exceder de 2 tabletas. De no ser así, detener la operación, ajustar el equipo y muestrear, si se repite el resultado no satisfactoriamente recuperar el producto.

FECHA	HORA	NÚMERO DE DEFECTIVOS A=1 R=2	REALIZADO POR	OBSERVACIONES

---

El procedimiento PHE - 002B que se menciona hace referencia al sellado de los materiales en los que está contenido el producto sea el adecuado, que permita mantener en condiciones estables e impida la penetración de materia extraña que pueda provocar cambios o reacciones indeseables en el producto; de tal forma que se garantice la integridad y estabilidad del producto al manipuleo y almacenaje.

La prueba de hermeticidad es el método estándar utilizado para determinar la eficiencia del sellado en este tipo de presentación de blister pack y debe ser realizada con una muestra representativa previo a liberar el empaque en blister para la venta.

Como se indica en la hoja de control de pruebas al vacío la prueba se realiza cada 30 minutos. El procedimiento describe como preparar la solución colorida, a la cual se coloca en un desecador, se introduce la cantidad de blisters necesarios, se aplica lentamente vacío hasta alcanzar 38 cm de mercurio, indica que el vacío se mantiene por 1 minuto, se introduce aire a la cámara-apagando la bomba de vacío para estabilizar la presión y que sea posible abrir el recipiente, se retira el producto del desecador secando completamente el exterior con una toalla y se corta el empaque para examinar el producto. 25

Si existe mal sellado o fuga se observará el producto mojado por la solución colorida. El resultado obtenido es lo que se registra en las hojas de prueba de hermeticidad.

En caso de que el producto muestre rastros de penetración de la solución colorida se detendrá la operación y la Producción de este lapso deberá ser separada para su revisión y/o recuperación.

La metodología para efectuar la prueba de hermeticidad se establece de acuerdo al producto que se este trabajando, para el caso de óvulos se tiene otro procedimiento para prueba de hermeticidad en el cual se indica que la muestra a tomar es de 30 óvulos cada 2 horas, que las tiras con óvulos se sumergen en un vaso de precipitados de 1000 ml en agua a 40°C con ayuda de una malla metálica para mantener las-

---

tiras por debajo del agua y evitar que las tiras suban a la superficie, el producto se mantiene durante 1 hora sumergido en el agua a 40°C, después de este tiempo se sacan las tiras del baño de agua y se secan con una franela limpia y seca; se presionan ligeramente los óvulos e igual que para el caso de tabletas se tiene en el Protocolo de Manufactura un formato para registrar los resultados, pero en este se indica que el número de defectivos no deberá exceder de 0 piezas. 33,34

Para hoja de registro de controles en proceso TABLA 8.06 se realiza una examinación visual del producto empacado para identificar tabletas defectuosas, tabletas faltantes, blisters faltantes, Número de Lote incorrecto o faltante, así también para fecha de caducidad, material de empaque desprendido.

Para los defectos que se pueden encontrar en los empaques hay establecidos por políticas niveles de AQL, ejemplo:

DEFECTO	AQL
PRODUCTO DEFECTUOSO O DEGRADADO	0.010
FALTA DE/O INCORRECTO No. DE LOTE	0.010
EMPAQUES SIN O CON TABLETAS INCOMPLETAS	0.010
FUGAS	0.650
MATERIAL DE EMPAQUE ROTO	0.650
FALTA DE/O INCORRECTA FECHA DE CADUCIDAD	0.650
TABLETAS ROTAS O SALIDAS DEL EMPAQUE	4.000
TABLETAS DESCANTILLADAS	4.000



NOMBRE DE LA EMPRESA  
**PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO**

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG PRESENTACION: X 40 TB NO.DE LOTE:  
 REGISTRO DE CONTROLES EN PROCESO

NOTAS

FECHA					
HORA DE REGISTRO					
IDENTIFICACIÓN DE TABLETAS TABLETAS ROTAS A=0 R=1					
IDENTIFICACIÓN DE BLISTERS BLISTERS MANCHADOS A=0 R=1					
NO LOTE Y FECHA DE CADUCIDAD LEGIBLE EN BLISTER A=0 R=1					
IDENTIFICACIÓN DE CAJA INDIVIDUAL NO. CONTROL LEGIBLE EN CAJA INDIVIDUAL A=0 R=1					
FECHA DE CADUCIDAD Y PRECIO CORRECTO EN CAJA INDIVIDUAL A=0 R=1					
BLISTER COMPLETO, 10 TABLETAS A=0 R=1					
CAJA DESPEGADA A=1 R=2					
4 BLISTERS POR CAJA INDIVIDUAL A=0 R=1					
TEXTOS LEGIBLES EN CAJA INDIVIDUAL A=0 R=1					
VERIFICACIÓN DE LA SECUENCIA DEL CÓDIGO DE BARRAS* 750 10000 70000					
IDENTIFICACIÓN DE CAJA CORRUGADA 100CAJAS INDIVIDUALES POR CADA CAJA CORRUGADA					
IMPRESIÓN DEL STENCIL Y CERRADO DEL CORRUGADO A=0 R=1					

A = ACEPTACION

R = RECHAZO

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

NOTA: ANOTAR EN ESTE APARTADO LA SECUENCIA CORRESPONDIENTE DEL CÓDIGO DE BARRAS DEL PRODUCTO \_\_\_\_\_

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

El código de Barras de barras que aquí se menciona, no es el código de uso interno que se mencionó en el CAPITULO 3 el cual nos facilita en gran medida la identificación de nuestro producto, lo cual nos llevará a incrementar notablemente la efectividad de nuestros programas de calidad. 23

---

El código de Barras que se coloca en los materiales de empaque y su numeración es incluida en los Protocolos de Fabricación ya que esta codificación “Es una herramienta que permite al proveedor y a la cadena de autoservicios explotar la información de una manera adecuada y confiable, porque se genera la información a partir de los registros de scanner, y la misma infraestructura del proveedor puede trabajar con base de datos en la tienda”.

Esta información es para enfrentar el mercado cada vez más competido.<sup>71</sup>

NOMBRE DE LA EMPRESA  
 PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG. PRESENTACION: X 40 TB No. LOTE:  
 CONTROL DE RENDIMIENTOS  
 CALCULOS

TOTAL DE TABLETAS = NÚMERO DE UNIDADES X PRESENTACIÓN

TOTAL DE TABLETAS =

PESO PROMEDIO REAL (g):

$$\text{TOTAL DE Kg.} = \frac{\text{TOTAL DE TABLETAS X PESO PROMEDIO REAL (g)}}{1000}$$

$$\text{TOTAL DE Kg.} = \frac{\quad \quad \quad \text{X} \quad \quad \quad}{1000} =$$

$$\text{PORCENTAJE ACTUAL} = \frac{\text{TOTAL Kg. EMPACADOS X 100}}{\text{TAMAÑO DEL LOTE SURTIDO}}$$

$$\text{PORCENTAJE ACTUAL} = \frac{\quad \quad \quad \text{X} \quad 100}{\quad \quad \quad} =$$

$$\% \text{ MERMA BLISTER} = \frac{\text{CANTIDAD DEFECTUOSA P/RECUPERAR X}}{\text{TAMAÑO DE LOTE SURTIDO}}$$

$$\% \text{ MERMA BLISTER} = \frac{\quad \quad \quad \text{X} \quad 100}{\quad \quad \quad} =$$

Si el porcentaje obtenido no cae dentro de los límites establecidos, notificarlo al Gerente de Producción o Jefe de Sección. ESPECIFICACIÓN: 98 - 100 %

Nota aclaratoria sobre la desviación:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Los cálculos de rendimiento son realizados por el supervisor y/o jefe de sección. Cuando la merma excede de lo especificado, anotar una explicación de la desviación indicando la causa que originó la merma, firmada por el gerente de área o jefe de sección.

NOMBRE DE LA EMPRESA  
**PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO**

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG      PRESENTACION: X 40 TB      NO. LOTE:  
 CONCILIACIÓN DE MATERIAL

**CANTIDAD**

	RECIBIDA	EMPACADADA	DEFECTUOSA	SOBRANTE CODIFICADO	MUESTRAS	DEVOLUCIÓN
CAJA INDIVIDUAL						

$$\% \text{ MERMA} = \frac{\text{CANTIDAD DEFECTUOSA} + \text{SOBRANTE CODIFICADO} + \text{MUESTRAS} \times 100}{\text{CANTIDAD RECIBIDA} - \text{DEVOLUCIÓN}}$$

% MERMA CAJA INDIVIDUAL = \_\_\_\_\_ X 100 = \_\_\_\_\_ %

ESPECIFICACIÓN MERMA DE CAJA INDIVIDUAL: 2 %

MATERIAL CODIFICADO SOBRANTE DESTRUIDO POR:

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ SUPERVISADO POR: \_\_\_\_\_

NOTA: NO HACER DEVOLUCIONES AL ALMACÉN DE MATERIALES CODIFICADOS.  
 (ESTOS DEBERÁN SER DESTRUIDOS).

**OBSERVACIONES**

**VERIFICACIÓN DE DOCUMENTACIÓN**

REALIZADO POR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

Aquí se debe indicar en observaciones cual es el defecto de la caja individual, si se sobrepasa del 2% que esta estipulado.

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG

Nº. DE LOTE:

DOCUMENTOS ANEXADOS  
LISTA DE VERIFICACIÓN

- ( ) ORDEN DE PRODUCCIÓN DE ACONDICIONAMIENTO
- ( ) TARJETAS LIMPIEZA DE EQUIPO
- ( ) TARJETAS AREA LIMPIA
- ( ) ETIQUETAS DE APROBACIÓN
- ( ) CAJA INDIVIDUAL
- ( ) BLISTER CON PRODUCTO
- ( ) TARJETA DE ACONDICIONAMIENTO
- ( ) TARJETA DE AREA EN ACTIVIDAD
- ( ) ENTREGA DE STENCIL

SUPERVISOR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

Al finalizar el proceso los supervisores son los responsables de entregar la documentación correspondiente para la liberación del producto, la documentación listada en esta Lista de Verificación (check list) es la que deben entregar a Aseguramiento de la Calidad para que este departamento revise que se hayan entregado las muestras de retención, verificar el stencil usado para el corrugado, verificar que el No. de Lote, precio y caducidad que están marcados en los productos sean los correctos, que el granel usado cuente con la etiqueta de aprobación, que la tarjeta de acondicionamiento contenga los controles en proceso efectuados. Si algún documento falta el producto no será liberado. Con todo esto Aseguramiento de la Calidad efectuara la aprobación y/o el rechazo del producto.

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG

NO. DE LOTE:

LISTA DE REVISIONES

- |                     |  |
|---------------------|--|
| 1. Agosto, 1996     | - Edición de Fórmula Maestra   |
| 2. Octubre, 1996    | - Edición de Protocolo de Acondicionamiento  |
| 3. Enero, 1997      | - 1er. Revisión de Protocolo de Acondicionamiento<br>(Cambio en Fórmula Maestra -1er. Revisión Enero, 1996; cambia código producto terminado de 79052600 a 79052601 por cambio de proveedor principio activo, aceptado de acuerdo a Control de Cambios con No. de File:9876) |
| 4. Septiembre, 1997 | - 2a. Revisión de Protocolo de Acondicionamiento<br>(Cambia código de caja individual a 50015201 por nuevos textos de marbete)   |

TABLA 8.11 FORMATO DE ORDEN PARA CODIFICADO

NOMBRE DE LA EMPRESA  
PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO

ORDEN PARA CODIFICADO

PRODUCTO: SALUDIN 500 MG

No. DE LOTE: \_\_\_\_\_

PRESENTACIÓN: X 40 TB

ORDEN DE PRODUCCIÓN: \_\_\_\_\_

PRECIO MÁXIMO AL PÚBLICO: \_\_\_\_\_

EMITIÓ/REVISÓ: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

I CONTROL

1. Verifique contra muestra patrón que el CÓDIGO DE BARRAS sea el correcto  
(750 10000 70000) p/caja individual

II. ORDEN DE IMPRESIÓN

INSTRUCCIONES

Realizar las anotaciones necesarias respecto a lo que se desea imprimir: precio, fecha de caducidad, Número de Lote.

PARA ALUMINIO

PARA CAJA INDIVIDUAL

ELABORAR CLICHÉ

NO. LOTE : \_\_\_\_\_

NÓ. LOTE : \_\_\_\_\_

PRECIO: \_\_\_\_\_

FECHA DE CADUCIDAD \_\_\_\_\_

FECHA DE CADUCIDAD \_\_\_\_\_

CÓDIGO CAJA INDIVIDUAL 51321701

MATERIAL

CANTIDAD REQUERIDA

FECHA

HORA

CAJA INDIVIDUAL \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

VERIFICO: \_\_\_\_\_

CODIFICADO POR: \_\_\_\_\_

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Hemos revisado el proceso que se sigue para la elaboración de Protocolos de Fabricación en el cual se ha destacado la importancia que tiene el que cada artículo tenga un código asignado para su rápida identificación así como la descripción o nombre que tiene el código asignado, ya que de ahí se parte para la elaboración de especificaciones de materias primas, materiales de empaque, graneles y producto terminado.

Para la elaboración de un mismo producto y distinguirlo entre diferentes ordenes de fabricación se mencionó el Número de Lote que como ya sabemos es fundamental para el Control de la Producción y el cual se indica en los Protocolos de Fabricación.

Otro capítulo importante fue el de los Procedimientos Estándar de Operación herramienta importante para la realización de actividades que no son exclusivas de la fabricación de un producto, ya que si lo fueran irían incluidas en el Protocolo de Fabricación; pero estas actividades a realizar son importantes para la realización de productos de calidad:

Otro capítulo que se trato fue el de Control de Cambios y que analizamos porque es un documento soporte para la realización de cambios que puedan afectar la calidad del producto el cual debe estar bien fundamentado con la información anexa necesaria; así como debidamente autorizado por las áreas involucradas antes de que se modifiquen los Protocolos de Fabricación y la estructura emitida por computación que afecta al producto.



---

Los Protocolos de Fabricación son documentos muy importantes para la realización de los productos farmacéuticos esto debido a la información proporcionada para la elaboración de cada producto. La información que en este se plasma es como una receta en la que identificamos que se necesita para realizar esto , como se va a realizar y que parámetros se deben tener presentes.

En el sistema de trabajo aquí presentado las Buenas Prácticas de Manufactura son fundamentales para el adecuado manejo de la documentación y la obtención de productos de calidad.

Para el área de Ingeniería Industrial son documentos importantes ya que dentro de sus funciones ellos revisan los equipos, el procedimiento de fabricación para elaborar sus rutas de fabricación analizan que etapas se realizan como por ejemplo: mezclado, tamizado, tableteado, emblistado, los tiempos en que se realiza cada operación, el número de personas que realiza cada actividad para calcular las horas hombre y las horas máquina de cada centro de trabajo, ya que ellos buscan maximizar la eficacia desarrollando y utilizando estándares ya establecidos para sus estudios de minimizar costos. 72

Buscando no solo que la Producción se encuentre disponible, sino que sea eficiente. 74

Toda la información es proporcionada a el área de costos.

El área de Costos con esta información y con la que se carga al sistema en cuanto códigos, materiales, materias primas, cantidades que se necesitan para la elaboración de los productos realiza el estudio de costos para la fabricación de cada producto.

---

La información que se carga al sistema de computo de la empresa también es útil al área de planeación y control de inventarios ya que con esto visualizan que materias primas y materiales de empaque necesitan comprar para la planeación de la fabricación y el control de inventarios.

Para el área de Auditoria el Protocolo de Fabricación es un documento útil en cualquier queja o devolución que se presente del producto ya que con ayuda de este rastrea la información que necesite del producto ya que están documentados los códigos, el Número de Lote asignado a la fabricación, los Números de Control de los materiales de empaque y de las materias primas usadas ya que bien pudieron haber presentado fallas en el muestreo aplicado o defectos de funcionalidad no detectadas en su inspección; o analizan los controles en proceso de las diferentes etapas, cálculos de los rendimientos obtenidos.

Cualquier desviación crítica en el proceso es debida a fallas en el sistema que como consecuencia afectan al producto, si estas fallas afectan al usuario se consideran como desviaciones críticas y son objetables por las autoridades regulatorias locales ya que al salir de las Buenas Prácticas de Manufactura pueden afectar la potencia, identidad, seguridad y pureza del producto como por ejemplo un error en el etiquetado de medicamentos, esto tiene como consecuencia recoger el producto del mercado (un recall). 21

Pueden existir fallas que reduzcan la posibilidad de venta del producto pero que no necesariamente dañen al usuario y que los auditores consideran desviaciones mayores por ejemplo un jarabe que presente algo de precipitación.

---

Pero también se da el caso de desviaciones que no afecten la integridad y uso del producto, pero que podrían causar altos costos de operación y que son considerados como desviaciones menores ejemplo un reacondicionamiento de producto.

El área de Auditoria busca las causas de raíz de las desviaciones, el sistema de trabajo aquí presentado tiene una trazabilidad que nos ayuda a mantener el control de la documentación, el área de auditoria revisa como es el manejo de la documentación en las diferentes etapas del proceso, tiene la tarea de verificar que existan sistemas cubriendo la emisión, mantenimiento, control, revisión de manufactura y control de documentos.

El sistema de documentación debe asegurar que no haya cambios a los documentos sin autorizaciones y distribución de documentos obsoletos.

El control y manejo de documentos utilizados para los procesos de Producción y calidad debe estar basado en procedimientos y políticas de cada laboratorio farmacéutico.

Se debe contar con inventarios de Procedimientos Estándar de Operación vigentes y obsoletos.

Se debe contar con registros de los Lotes producidos.

Se debe tener completa la documentación Maestra de cada producto que se maneja en el Laboratorio.

---

Se debe contar con los registros de capacitación de personal.

Se tienen que confrontar las estructuras de cada producto con los Protocolos de Fabricación y su fórmula maestra.

Cualquier cambio solicitado a los Protocolos de Fabricación que pueda afectar a la calidad del producto debe estar soportado por un Control de Cambios debidamente autorizado.

Todo control a la documentación es con la finalidad de tener productos de alta calidad y evitar de cualquier forma cualquier desviación como las ya mencionadas que afecten al consumidor, a la imagen de los Laboratorios farmacéuticos y como consecuencia al mismo trabajador.

Mejorar continuamente debe seguir siendo un objetivo de un programa más amplio que busque la calidad total. 77

En la siguiente figura se presenta la información que está incluida en los Protocolos de Fabricación, de la cual se habló en este trabajo.

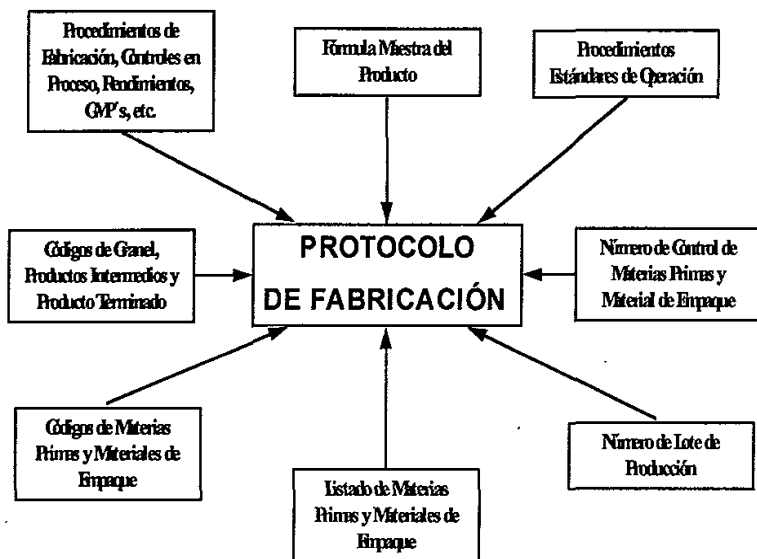


FIGURA 2

## CONCLUSIONES

⇒ Con el sistema de documentación aquí presentado se da a conocer el proceso que se sigue para la elaboración de Protocolos de Fabricación, relacionando las áreas involucradas, desde que surge una fórmula hasta el momento en que este se encuentra en el área de Producción.

⇒ Se demuestra la importancia que tienen los Protocolos de Fabricación en la Industria Farmacéutica por la información que en estos se plasma y que nos lleva a tener la trazabilidad de nuestro producto; desde el origen de las materias primas y materiales de empaque hasta el tener nuestro producto en el punto de venta.

⇒ Se manifiesta la importancia que tiene el documentar los procesos ya que sin no se cuenta con un sistema de documentación; el trabajo procedería muy lentamente, con fallas que se reflejan en el costo del producto con consecuencias como mala calidad y una desorganización total en las áreas de trabajo.