

118
2ef



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



INFORME DE LA PRACTICA PROFESIONAL

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

"DESARROLLO DE UN SISTEMA DE
DOCUMENTACION PARA EL MANEJO DE
DESVIACIONES, CAMBIOS Y PROCEDIMIENTOS
DE FABRICACION".

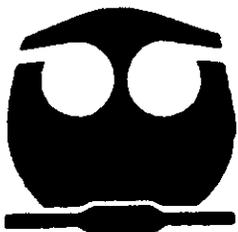
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

S L E M A N V A L D E S Y A Z M I N



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1998

262949



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

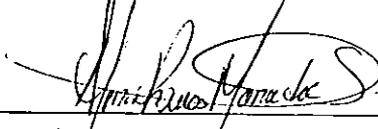
Jurado asignado:

Presidente	Profra. González Monzón Norma Trinidad
Vocal	Prof. Villacampa Ramos José de Jesús Mateo
Secretario	Profra. Alpízar Ramos María del Socorro
1er. Suplente	Profra. Keller Wurtz Ana Ingrid
2do. Suplente	Prof. Rodríguez Saenz Ricardo

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS PROMECO BOEHRINGER-INGELHEIM

ASESOR DEL TEMA:



Profra. Alpízar Ramos María del Socorro

SUSTENTANTE:



Sieman Valdés Yazmih

INDICE

I.-	INTRODUCCIÓN.....	1
II.-	IMPORTANCIA DE LA DOCUMENTACIÓN.....	4
III.-	PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO's).....	22
IV.-	PROPUESTA.....	39
	1.CAMBIOS.....	41
	2.DESVIACIONES.....	53
	3.PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN.....	62
	4.PROPOSTA: PNO CONTROL DE DESVIACIONES.....	66
V.-	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	72
VI.-	BIBLIOGRAFÍA.....	76

OBJETIVO:

Diseñar un sistema de control de desviaciones, cambios y procedimientos de fabricación .que cumpla con las Buenas Prácticas de Documentación y con la normalización ISO 9000.

I

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el ritmo de desarrollo de la industria farmacéutica nacional e internacional, ha provocado que los laboratorios se encuentren sometidos a cambios constantes que llevan a la optimización de todas las actividades involucradas con la fabricación de medicamentos. Los cambios que se efectúan para lograr la optimización de las actividades, no son producto del azar pues se encuentran basados en un análisis de riesgo-beneficio minucioso que permite planear en forma adecuada su implementación.

Hoy en día, el contar con un adecuado y óptimo control de la documentación generada en cualquier laboratorio farmacéutico, se ha convertido en un reto; tanto a nivel nacional como internacional, sobre todo en cuestión del manejo de desviaciones y cambios a los procedimientos ya establecidos.

En el laboratorio donde se desarrolló el presente trabajo de tesis, surgió el compromiso de mejorar el control existente para el manejo de diversos documentos (desviaciones, cambios y procedimientos de fabricación). Para dar respuesta a la necesidad

planteada, se propuso desarrollar un nuevo sistema de control a través de la elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación (PNO'S), basados en cuanto a documentación se refiere en las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF'S o por sus siglas en inglés GMP'S) y en las normas ISO 9000 ; de acuerdo a los lineamientos que deben tomarse en cuenta para la emisión, distribución y seguimiento de los documentos ya mencionados.

La documentación, es actualmente un tema de gran importancia, cuyo auge apenas comienza; por lo tanto representa un área de desarrollo profesional muy atractiva.

II

IMPORTANCIA DE LA DOCUMENTACIÓN

A. GENERALIDADES

La documentación es el mejor medio del cual disponemos para ofrecer confiabilidad en el proceso de cualquier producto o servicio a nuestros clientes, pues constituye la evidencia y soporte de todas las actividades realizadas.

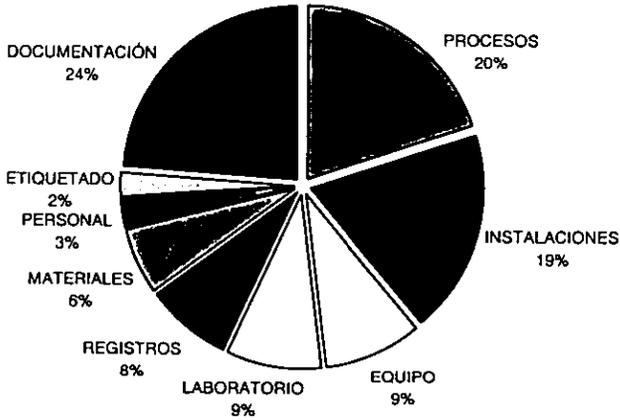
Las normas ISO 9000 manifiestan que la documentación dentro de un sistema de Aseguramiento de la Calidad es un requisito para "hacer negocios" en el mercado internacional; mientras que las BPF's dicen: "Si no se documentó, no se hizo".

Actualmente se cuenta con guías para el manejo y diseño de sistemas de documentación cuya función primaria es la de establecer, monitorear y documentar la calidad; sin embargo, las empresas están tratando de diseñar alguno que les permita tener un manejo y control óptimo de sus documentos.

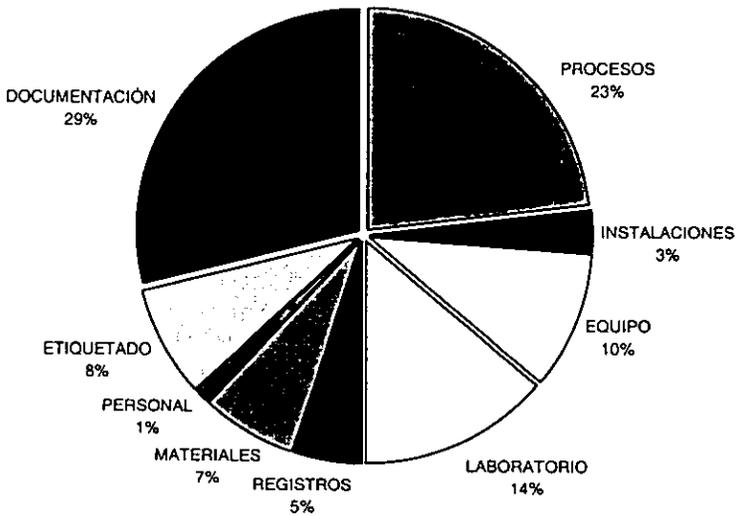
Aunque no existen guías adecuadas para el manejo y diseño de sistemas de documentación, cabe mencionar que la consultora Carol DeSain³ basada en su experiencia de varios años, ha aportado algunas ideas en sus publicaciones con respecto al manejo de sistemas de documentación y tal vez, así como ella existen otros consultores que han proporcionado ideas al respecto.

A continuación se presentan estadísticas obtenidas en México y Estados Unidos a partir de los resultados de auditorías realizadas por la SSA y la FDA respectivamente; en ellas, se puede observar que el mayor número de violaciones a las BPF's se encuentran en la categoría de "Documentación"; de ahí que actualmente represente un tema de gran interés en cualquier Industria Farmacéutica.

VIOLACIONES A LA BPFs "MÉXICO"



VIOLACIONES A LAS GMPs "ESTADOS UNIDOS"



B. DEFINICIÓN DE DOCUMENTACIÓN

"Todo material escrito utilizado en la realización y control de cada proceso"³².

"Es la información histórica y/o actual que demuestra cómo realizamos una tarea y cumplimos con las regulaciones nacionales e internacionales en cuanto a los procesos y procedimientos"³².

"Es información escrita o impresa que comprueba que un proceso se completó y se verificó"³².

"Historia y evidencia de las actividades escritas cronológicamente".

C. CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN

La documentación en general debe ser legible, recuperable, limpia, estar fechada (incluyendo fechas de revisión), rápidamente identificable y mantenida bajo condiciones que no le causen daño o deterioro alguno, cuando llega a ser obsoleta, es necesario que se definan los tiempos de retención así como la forma en la que se dispondrá de ellos al cabo de dicho tiempo.

La función primaria de un sistema de documentación basado en las BPF's es la de establecer, monitorear y documentar la calidad.

Fundamentalmente hay tres tipos de documentos en la industria farmacéutica: Documentos compromiso, Documentos directivos y Documentos para recabar datos.

Documentos compromiso: Presentan las metas, expectativas, estándares y compromisos de la compañía. Los documentos compromiso describen qué hacer. Aquí se encuentran documentos

requeridos por las instancias regulatorias (SSA ó FDA), planes maestros, etc.

Documentos directivos: Son escritos para asegurar que los compromisos de la compañía son cumplidos durante las operaciones de rutina. Los Documentos directivos describen cómo llevar a cabo actividades como: fabricación, desarrollo y pruebas realizadas rutinariamente; asegurando que los procesos están establecidos, que se siguen y que se encuentran consistentemente controlados. En esta categoría tenemos los PNO's, protocolos, especificaciones, registros y procedimientos de fabricación; y programas de monitoreo y mantenimiento de la calidad.

Documentos para recabar datos: Facilitan la oportuna y acertada documentación de tareas y eventos en formas, reportes, registros de lotes de producción y cuadernos de registro (conocidos hasta hace poco como bitácoras). Son la evidencia de que los documentos directivos se han seguido y de que las compromisos se han cumplido.

Además de lo anteriormente mencionado, existen componentes básicos en todo sistema de documentación como los sistemas de numeración y archivos de datos.

Sistemas de numeración: Sirven para controlar y seguir la trayectoria de la información y los documentos, por ejemplo: números de lote, código o número de control de PNO's, códigos de recepción de materias primas, etc.

Archivos de datos: Sirven para organizar los documentos en categorías que den soporte a los requerimientos de control y trazabilidad de la documentación. Los archivos de datos incluyen archivos de especificaciones, archivos de historial de equipos, archivos de producto, etc.

A continuación se mencionan sólo algunos de los documentos

utilizados con más frecuencia en la industria farmacéutica:

Especificaciones: Sirven para evaluar la calidad de los productos pues contienen los requisitos que deben cumplir los productos, pruebas o materiales utilizados u obtenidos durante la fabricación; en ellas se describe cómo pueden estos ser monitoreados, probados y calificados para demostrar su cumplimiento.

Las especificaciones pueden provenir de la casa matriz; o bien, de la experiencia adquirida en el desarrollo de los productos en el propio laboratorio siempre y cuando en este último caso se demuestre ampliamente que las especificaciones que se definan aseguren la calidad de los productos.

Fórmula y Método patrón: Contienen la lista y cantidades de todas las materias primas así como las operaciones a seguir durante la elaboración de un producto.

PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO's, también conocidos como Procedimientos Estándares de Operación, PEO's) :
Indican cómo se deben realizar ciertas operaciones.

Protocolos: En ellos se condensa la historia de cada lote de producto, incluyendo su distribución y también todas las demás circunstancias importantes que puedan afectar la calidad final del producto.

Registro: Documento que ofrece evidencia objetiva de actividades ejecutadas o resultados logrados cuyo propósito es demostrar o probar algo, permitir la rastreabilidad así como el establecimiento de acciones correctivas y preventivas.

Tratándose de los registros, es necesario hacer uso de las buenas prácticas de documentación como por ejemplo:

- *No escribir con lápiz en ningún documento oficial.
- *Usar bolígrafo (para efecto de fotocopiar se recomienda la tinta negra).

- *No usar para los registros pluma fuente, marcadores ni papeles autoadheribles.

- *Nunca sobre-escribir dato alguno tratando de corregir.

- *Firmar el registro de cualquier actividad.

- *Cualquier comentario debe ser avalado firmando y fechando.

- *Nunca firmar con el nombre de otra persona.

- *Si existe algún error, cruzar con una línea diagonal el dato equivocado, escribir el dato correcto a un lado, firmar y fechar, y si se requiere, anotar una breve explicación.

D. IMPORTANCIA DE LA DOCUMENTACIÓN

La documentación permite demostrar que se cumple consistentemente con los requerimientos de calidad marcados y proporciona confiabilidad en los procesos empleados para cumplir con ellos, pues da a conocer por quién y cómo se hacen las cosas.

Lo anterior se puede resumir en una frase de uso popular: "papelito habla", ya que la documentación es el único medio del cual disponemos para poder demostrar que las actividades se llevan a cabo de acuerdo a los requerimientos bajo los que fueron diseñadas para proporcionar productos de calidad.

Así mismo la documentación es primordial pues permite: "lograr la calidad requerida de un producto, evaluar los sistemas de calidad, el mejoramiento de la calidad así como el mantenimiento

de las mejoras"¹⁴.

Lo mencionado en el párrafo anterior puede ser posible sólo si se cuenta con un buen sistema de documentación que asegure el control de los documentos y su sencilla y rápida localización.

Por otra parte, la documentación constituye los cimientos de cualquier sistema que pretenda garantizar la calidad pues "evita los errores propios de la comunicación oral y permite seguir la historia de los lotes"²⁵.

La comunicación oral se distorsiona con el paso del tiempo, mientras que la escrita perdura sin modificación alguna, sin embargo, es indispensable que en la generación de la documentación se emplee un lenguaje claro y sencillo, evitando siempre las ambigüedades, con el fin de que las ideas sean reproducibles en cualquier espacio de tiempo y por cualquier persona que consulte la documentación.

Por último, la documentación permite tener evidencia de que el trabajo fue realizado y de que se siguieron los procedimientos, evita errores y mezclas, ayuda a encontrar puntos problema, es base fundamental de las auditorías y parte esencial de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's ó en inglés GMP's).

E. DOCUMENTACIÓN Y SISTEMAS DE CALIDAD

Todo lo concerniente a un sistema de calidad "debe ser documentado de una forma sistemática, ordenada y entendible, y en forma de políticas y procedimientos"¹⁸ ; cuidando que la documentación no tenga mayor alcance que el de su aplicación.

Un sistema de calidad debe asegurar que todos los documentos sean identificados y distribuidos adecuadamente; además, debe permitir que éstos puedan ser mantenidos y recolectados eficazmente.

"El diseño e implementación de un Sistema de Calidad, debe estar influenciado por los objetivos particulares, productos, y prácticas específicas de la organización en cuestión"¹⁴.

"Sistema de calidad significa que la estructura organizacional, responsabilidades, procedimientos, especificaciones, procesos y recursos, son considerados y utilizados para la implementación de la dirección de la calidad"²⁶.

"Cada compañía debe establecer y mantener un Sistema de Calidad que asegure que los requerimientos del producto se cumplan y lo que se produce es seguro y efectivo; en otras palabras, cumple con el objetivo para el cual fue diseñado"²⁶.

Los elementos de un Sistema de Calidad deben ser documentados ya que, su demostración ofrece confiabilidad en:

- a) La adecuación del Sistema de Calidad.
- b) La capacidad para lograr conformidad del producto con los requerimientos especificados.

Un Sistema de Calidad debe cumplir con:

- a) Necesidades y expectativas del cliente.

El cliente tiene la necesidad de obtener confiabilidad en la capacidad de la compañía en cuestión, para enviar la calidad deseada, así como de mantenerla en forma consistente.

- b) Necesidades e intereses de la compañía.

La compañía tiene la necesidad de lograr y mantener la calidad deseada, a un costo óptimo; el logro de éste objetivo de calidad está relacionado con la utilización eficiente y planeada de los recursos tecnológicos, humanos y materiales disponibles de la compañía en cuestión.

En ambos casos, el Sistema de Calidad requiere de evidencias objetivas en forma de documentos e información, relativos a la calidad del sistema y de los productos de la compañía en cuestión¹⁸.

Para un mayor entendimiento de los términos empleados en los Sistemas de calidad se presentan a continuación algunas definiciones:

Sistema de Calidad: Se refiere a "la estructura organizacional, procedimientos, procesos y recursos necesarios para implementar la administración de calidad"¹⁴.

Administración de Calidad: Son "todas las actividades que determinan las políticas, objetivos y responsabilidades de calidad que se implementan a través de medios tales como: plan de la calidad, control de calidad, aseguramiento de calidad y mejoramiento; dentro del Sistema de Calidad mismo"¹⁴.

Control de Calidad: Técnicas y actividades operacionales usadas para cumplir con los requerimientos de calidad.

Aseguramiento de Calidad: "Todas las acciones sistemáticas planeadas e implementadas dentro del Sistema de Calidad, para ofrecer la confiabilidad de que un producto cumplirá con los requerimientos de calidad"¹⁴.

Mejora de la calidad: Acciones tomadas dentro de una compañía para mejorar la efectividad y eficiencia de las actividades y procesos, a fin de ofrecer beneficios con un valor agregado tanto a la compañía como al cliente.

En resumen, un "Sistema de Calidad efectivo debe ser diseñado para satisfacer las necesidades y expectativas de los clientes y proteger los intereses de la compañía en cuestión. Un Sistema de

Calidad bien estructurado es un valuable recurso de la administración, en la optimización y control de la calidad en relación a factores relativos a beneficios, costos y riesgos"¹⁸.

F. DOCUMENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE SISTEMAS DE CALIDAD

En una auditoría ya sea interna o externa, la documentación de los procedimientos es una evidencia de que los procesos: se han definido, que se encuentran aprobados y bajo control de cambios; y de que es posible evaluar su grado de difusión y aplicación.

Es necesario que el control de los procedimientos sea efectivo para evitar el uso de aquellos que ya no apliquen (versiones o procedimientos obsoletos) y que las versiones o procedimientos nuevos se difundan y apliquen a la brevedad posible pues de no ser así, estaríamos ante una desviación (este tema se verá más a fondo en el capítulo IV. Propuesta).

La evaluación de un Sistema de Calidad se lleva a cabo a través de auditorías que pueden ser internas y/o externas, "las cuales deben ser planeadas y realizadas para determinar si las actividades y los resultados relacionados con el Sistema de Calidad de la compañía en cuestión, cumplen con lo planeado, y para determinar la efectividad del Sistema de Calidad"¹⁸.

Para la evaluación de Sistemas de Calidad, es necesario formular las siguientes preguntas:

a) ¿Los procedimientos están definidos y sus procedimientos están documentados adecuadamente?

b) ¿Los procesos están desplegados e implementados conforme se documentaron?

c) ¿Los procesos permiten de forma efectiva la obtención de

los resultados esperados?

Durante la evaluación de un Sistema de Calidad, la revisión debe ser completa, bien estructurada y contemplar:

a) Los resultados de auditorías internas, centradas éstas en los diferentes elementos del Sistema de Calidad.

b) La efectividad global en la satisfacción de los lineamientos de la norma ISO 9004, y en la política y objetivos de calidad establecidos por la compañía.

c) Consideraciones para actualizar el Sistema de Calidad, en relación a cambios generados por nuevas tecnologías, conceptos de calidad, estrategias de mercado, condiciones ambientales y sociales.

"Las observaciones, conclusiones y recomendaciones obtenidas como resultado de una evaluación, deben ser documentadas para las acciones que se requieran"¹⁸.

G. DOCUMENTACIÓN COMO SOPORTE PARA EL MEJORAMIENTO DE LA CALIDAD

La documentación permite conocer qué tanto se han aplicado los procedimientos y el efecto que estos han tenido en la calidad de los productos. Mediante el análisis de la documentación se pueden encontrar puntos de mejora potencial y además permite saber si las mejoras se aplican y mantienen a través de monitoreos de calidad.

Es fundamental que periódicamente se analice la documentación como parte integral del Sistema de Calidad de una empresa pues si ésta no se programa o no cuenta con la capacidad para analizar la documentación objetivamente, se pierde la oportunidad de distinguir los puntos que ofrecen una oportunidad de mejora, y no

se permite dar paso a la mejora continua ni al cierre del círculo de la calidad.

"A lo largo de la familia ISO 9000, se pone énfasis en la satisfacción de las necesidades de los clientes, el establecimiento de responsabilidades funcionales y la importancia de evaluar los riesgos y beneficios potenciales. Todos éstos aspectos deben ser considerados en el establecimiento y mantenimiento de un efectivo Sistema de Calidad y Mejora Continua"¹⁴.

"En la creación de un ambiente para las mejoras de calidad, debe darse consideración a:

- a) La promoción y mantenimiento de un estilo de administración como soporte.
- b) La promoción de valores, actitudes y comportamientos que fomenten la mejora.
- c) El establecimiento de objetivos de mejoras de calidad claras.
- d) La promoción de una comunicación y trabajo en equipo efectivos.
- e) El reconocimiento de éxitos y logros.
- f) El entrenamiento y la educación para la mejora"¹⁸.

Una compañía debe:

*Lograr, mantener y buscar la mejora continua de la calidad de sus productos, en relación a los requerimientos de calidad mismos.

*Mejorar la calidad de sus propias operaciones, de una manera que pueda cumplir continuamente con las necesidades establecidas e implicadas de todos los clientes.

*Ofrecer confiabilidad a su administración interna y a todos los empleados, de que los requerimientos de calidad sean cumplidos y mantenidos, y de que el mejoramiento de la calidad se lleve a cabo.

*Ofrecer confiabilidad a los clientes de que los requerimientos de calidad se estén logrando, o se van a lograr, en los productos enviados.

*Ofrecer confiabilidad de que los requerimientos del Sistema de Calidad se cumplan.

H. DOCUMENTACIÓN Y CAPACITACIÓN

Es necesario que exista una efectiva correlación entre la capacitación que recibe el personal y los procedimientos que aplican a su área; es decir, que lo que se encuentre registrado en los archivos de capacitación sea congruente con las habilidades adquiridas por el personal.

La compañía debe "establecer y mantener procedimientos documentados para identificar las necesidades de entrenamiento y ofrecer dicho entrenamiento a todo el personal que realice actividades que influyan en la calidad. El personal que realice actividades y tareas específicas asignadas, debe estar calificado sobre bases apropiadas de educación, entrenamiento y/o experiencia, según sea requerido"¹⁵.

"Debe darse particular atención a la calificación, selección y entrenamiento del personal que será transferido a nuevas asignaciones. Deben en cualquier caso ~~mantenerse~~ registros

apropiados del entrenamiento"18.

Un personal bien capacitado y responsable, que conozca el por qué las cosas tienen que ser hechas de una forma determinada; permite que éste pueda aplicar los principios de calidad en situaciones poco comunes, ya que la capacitación del personal se traduce en conocimiento y habilidades que dan como resultado productos con calidad. De lo anterior se llega a la conclusión de que es necesario que cada persona asuma su responsabilidad de capacitación asegurándose de que sus registros de capacitación se encuentren actualizados y de que ha recibido la capacitación adecuada de acuerdo a su área de desempeño.

I. CONTROL DE LA DOCUMENTACIÓN

Para asegurar que la calidad final de un producto corresponde a la de su diseño; o dicho con otras palabras, afirmar que su calidad es consistente; es necesario establecer los puntos en los que se va a controlar la documentación que tiene alguna relación con el producto en cuestión, sobre todo en puntos críticos como la emisión, uso y conservación de la documentación.

La pérdida en el control de la documentación constituye una barrera para la implementación de Sistemas de Calidad y no permite asegurar que la calidad de los productos es consistente.

En el control de documentos se debe asegurar que:

a) La publicación pertinente de documentos apropiados se encuentre disponible en todas las áreas y ubicaciones, donde se estén realizando operaciones esenciales para el funcionamiento efectivo del Sistema de Calidad.

b) La documentación obsoleta y/o inválida sea rápidamente retirada de los puntos y áreas de publicación o uso, o que

de otra manera asegure contra algún uso no previsto.

c) Todos los documentos obsoletos y retenidos para propósitos legales y/o de conservación de conocimientos, sean identificados adecuadamente.

Cuando se diseña un sistema de control de la documentación es necesario indicar:

*Lo que los documentos ofrecen y controlan.

*Lo que los documentos relacionados identifican; la forma y por quién puede obtenerse acceso a tales documentos.

*La forma y por quién son revisados y aprobados los documentos originales y revisados.

Además se deben incluir:

*Los documentos a ser mantenidos, el tiempo, el lugar y por quién.

*Los que son requeridos por alguna autoridad u organismo regulatorio o legal y la forma en que éstos se cumplen.

*La forma que toman los registros (tales como papel, microfilm, cinta, disco u otro medio de conservación).

*La forma en cómo los requerimientos de legibilidad, almacenamiento, recuperación, disposición y confidencialidad son definidos y cumplidos.

*Los métodos a usar para asegurar que los registros sean disponibles cuando éstos se requieran.

*Los registros que son suministrados a los clientes, cuándo

y por qué medios.

*En qué lenguaje los registros serán ofrecidos.

Los siguientes son ejemplos de tipos de documentos que requieren control:

- | | |
|---|---------------------------|
| -Dibujos y planos | -Especificaciones |
| -Procedimientos e instrucciones de inspección | -Instrucciones de trabajo |
| -Planes de calidad | -Hojas de operaciones |
| -Procedimientos operativos PNO's | -Manual de calidad |
| -Procedimientos del Sistema de Calidad | |

"Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados; debe preverse un sistema de control para evitar el uso inadvertido de documentos ya sustituidos"²⁵.

En resumen, "todo control debe estar orientado a la reducción, eliminación y principalmente, prevención de deficiencias de calidad"¹⁸.

J. CONSERVACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN

El propósito de conservar la documentación, es tener la capacidad de trazar la historia completa de un lote; es decir, reconstruir a partir de su consulta y revisión todos los eventos; para de esta forma poder obtener elementos que nos permitan investigar cualquier problema que pudiera presentarse con algún producto haciendo posible, además, el determinar si dicho problema sólo afecta al lote en investigación o también a otros lotes.

Lo anterior es clave para poder lograr la mejora continua y para

tener la capacidad de responder a cualquier cuestionamiento generado por la presentación de no conformidades (quejas) tanto internas como externas.

El Sistema de Calidad requiere que se mantenga la documentación para demostrar conformidad con los requerimientos especificados y verificar la operación efectiva del Sistema de Calidad mismo. El análisis de la documentación ofrece una importante fuente de información para llevar a cabo acciones correctivas y mejoras.

La documentación debe ser conservada por un período de tiempo especificado, de tal forma que pueda recuperarse fácilmente para algún análisis a fin de identificar tendencias en las medidas de calidad y la necesidad, y efectividad de alguna acción correctiva.

Mientras se conserva la documentación, ésta debe ser protegida en instalaciones adecuadas y contra daños, pérdidas y deterioros.

La documentación debe conservarse hasta por lo menos dos años después de la fecha de caducidad del producto terminado, o por un período especificado si no hay fecha de caducidad.

III

PROCEDIMIENTOS

NORMALIZADOS

DE OPERACIÓN

(PNO'S)

A.- DEFINICIÓN:

Son documentos en los que se describe en forma clara, sencilla y detalla, todas las actividades involucradas en el ciclo de vida de un producto. En ellos son consideradas las BPF's, reglas de seguridad y políticas de la compañía y su cumplimiento es de carácter obligatorio; además, deben responder a las preguntas: ¿qué?, ¿quién?, ¿cómo?, ¿cuándo?, ¿dónde? y ¿ por qué?.

B.- OBJETIVO DE LOS PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN

Los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) se escriben para:

*Comunicar de manera efectiva los requerimientos a los individuos encargados de realizar una actividad determinada.

*Soportar los compromisos hechos en protocolos, planes, programas y documentos sujetos a regulaciones.

*Dar consistencia a la realización de actividades rutinarias.

*Define cada actividad como un proceso sistemático para alcanzar los resultados esperados.

*Asignar responsabilidades.

*Establecer la forma en la que se reunirá la evidencia de que una actividad fue realizada de acuerdo a como fue diseñada para alcanzar un resultado determinado.

C.- IMPORTANCIA DE LOS PNO's

Los PNO's permiten que una actividad sea desarrollada de la misma forma por todo el personal, sirven como guía de capacitación y se

pueden consultar para verificar su cumplimiento en cada etapa de un proceso durante una auditoría.

En resumen, "Aseguran que un proceso se lleva a cabo como fué diseñado-validado: uniforme, consistente, seguro y reproducible"²⁶.

D.- GENERALIDADES

La consistencia de las operaciones necesita ser asegurada para todas las actividades que impactan directamente al producto o en las decisiones acerca de la calidad del producto.

El nivel de detalle en un procedimiento se ve afectado por el nivel de estudio de los individuos denominados expertos en la realización del trabajo así como del rigor en la capacitación asociada con cada tarea.

Los procedimientos deben ser escritos de tal forma que se pueda comunicar efectivamente a los individuos cómo realizar el trabajo.

Los PNO's deben seguirse ya que su falta de seguimiento se puede considerar como una desviación que merece ser reportada y justificada.

Por otro lado, se debe procurar que los procedimientos presenten la misma estructura y formato para que los usuarios se familiaricen con el enfoque aplicado a cada requerimiento aumentando con esto la probabilidad de cumplir con el procedimiento.

Cada compañía define qué formato y cómo va a manejar sus PNO's, ya que ningún organismo normativo (FDA, SSA, Normas ISO 9000) ha definido ni aprobado métodos o formatos para su estricta

aplicación y seguimiento.

Existen algunos aspectos importantes a considerar cuando se trabaja con PNO's:

*Es necesario definir un flujo para: elaborar, revisar, aprobar, distribuir, controlar, actualizar, modificar y sustituir un PNO.

*Se debe asegurar que los PNO's obsoletos sean retirados de la circulación.

*A través de una lista maestra es posible tener el control de todos los PNO's; dicha lista debe ser resguardada y controlada.

En concreto los PNO's deben:

- Ser consultados
- Seguirse
- Ser conservados en lugares accesibles
- Mantenerse actualizados

Por último; como ya se mencionó, los PNO's que se manejan en cualquier compañía farmacéutica contemplan la aplicación de las BPF's.

E.- PNO's Y SISTEMAS DE CALIDAD

Cada PNO debe cubrir una parte lógicamente separable del Sistema de Calidad, tal como un elemento completo del Sistema de Calidad o una parte de este elemento, o una secuencia de actividades conectadas con más de un elemento del Sistema de Calidad. La cantidad de procedimientos, el volumen de cada uno y la naturaleza de su formato y presentación, deben ser determinados por el usuario; estos aspectos usualmente reflejan la complejidad

de las instalaciones, la organización y la naturaleza del negocio²¹.

Los procedimientos del Sistema de Calidad, no deben, por regla, registrar puramente detalles técnicos del tipo que normalmente se documentan en las instrucciones de trabajo detalladas²¹.

Los procedimientos de un Sistema de Calidad serán la documentación básica empleada para la planeación y administración totales de las actividades que tienen impacto sobre la calidad. Tales procedimientos deben describir el grado de detalle requerido para el control adecuado de las actividades involucradas, las responsabilidades, las autoridades y las interrelaciones del personal que administra, realiza, verifica o revisa trabajos que influyen sobre la calidad; también, deben describir la forma en cómo son realizadas las diferentes actividades, la documentación a ser usada y los controles a ser aplicados.

F.- CONDICIONES QUE DEBE CUMPLIR UN PNO

Un PNO debe ser muy específico en cuanto a lo que en él se desarrolla; pues de lo contrario, al abordarse diversos aspectos en un mismo procedimiento éste:

*Pierde flexibilidad, lo cual se traduce en un requerimiento mayor de procedimientos.

*No soporta al sistema de documentos porque su papel exclusivo va a estar comprometido con una agenda muy diversa.

*Las redundancias de un documento a otro van a ser inevitables.

Cada procedimiento debe contemplar la asignación de responsabilidades pues el hecho de que se encuentren definidas y

documentadas permite:

- 1) Iniciar acciones para prevenir la ocurrencia de alguna no conformidad.
- 2) Identificar y registrar cualquier problema.
- 3) Iniciar, ofrecer y recomendar soluciones a través de los canales designados.
- 4) Verificar la implementación de soluciones.
- 5) Controlar las no conformidades hasta que la condición insatisfactoria haya sido corregida.

G.- MOTIVOS PARA LA EMISION/ACTUALIZACION DE UN PNO

Un PNO se emite/actualiza cuando:

"Existe una operación que no está documentada"²⁵.

"A partir de observaciones realizadas en una auditoría"²⁵.

"Cuando hay un cambio del equipo o sección y dicho cambio es soportado por una válida razón"²⁵.

*Hay modificaciones en PNO's relacionados que obligan a modificar el procedimiento en cuestión.

*Por avances tecnológicos que propician cambios en un determinado proceso.

*Para dar soporte y consistencia al Sistema de Calidad.

*Se requiere asegurar que una actividad se hará de la misma forma

una y otra vez; etcétera.

¿QUIÉN DEBE ESCRIBIR UN PNO?

A mayor conocimiento y preparación del elaborador de un procedimiento, mayor será su exactitud y confiabilidad; además, el elaborador debe estar directamente familiarizado con el trabajo; así, el procedimiento va a comunicarse más efectivamente y los requerimientos a ser cumplidos durante el desarrollo del trabajo serán más amigables.

En resumen, los procedimientos pueden ser escritos por quien realiza una tarea de forma rutinaria o por aquella persona que es directamente responsable de su realización.

EMISIÓN, REVISIÓN Y APROBACIÓN DE UN PNO

La emisión o elaboración de un PNO debe realizarla aquella persona o conjunto de personas que llevan a cabo el trabajo que será descrito en el procedimiento.

La revisión y aprobación de un PNO debe llevarla a cabo el departamento o área a la que aplica el procedimiento (usualmente la lleva a cabo el jefe o persona de más alto rango responsable de que se lleve a cabo el procedimiento) y Aseguramiento de la Calidad.

Para que todo lo mencionado en este punto quede más claro, vayamos al siguiente.

FIRMAS EN UN PNO

Los PNO's deben estar firmados por tres personas: dos que tienen

el conocimiento acerca del uso y/o realización del procedimiento y, una de Aseguramiento de la Calidad.

La primera firma manifiesta la exactitud de la información en el procedimiento y asegura que éste describe correctamente las tareas que se llevan a cabo rutinariamente.

La segunda firma es de la persona responsable del área, la cual verifica la primera firma y asegura que no existe conflicto alguno con otro procedimiento existente y de que se cuenta con los recursos necesarios para llevar a cabo el procedimiento descrito.

La tercera firma corresponde a Aseguramiento de la Calidad e indica que el documento cumple con los requerimientos y que no existen problemas con procedimientos o protocolos existentes y que no se incurrirá en incumplimientos o faltas a las BPF's.

DISTRIBUCION, CONTROL Y ARCHIVO DE PNO's

El documento original debe ser controlado en archivos del departamento de Documentación y a partir de él se obtienen las copias que serán distribuidas.

Se debe contar con una lista de distribución que debe resguardar el departamento de Documentación con lo cual quedará documentada la distribución.

H. ELEMENTOS DE UN PNO

La FDA espera que la responsabilidad, trazabilidad y consistencia de los PNO's sea asegurada; esto se puede lograr a través de un formato en particular, diseñado por la Compañía en cuyo contenido se debe:

*Escribir el nombre y logo de la Compañía y la paginación en cada una de las páginas que integran al PNO.

*Dar un título al procedimiento pudiendo ser un título descriptivo en el que se declare qué se va a hacer.

*Identificar y controlar el número y trazabilidad de los procedimientos a través de la asignación de números o códigos de identificación y números o códigos de control del número de revisión o edición.

A continuación se presenta un desglose de los puntos a considerar en la elaboración de un PNO:

PROPOSITO U OBJETIVO: Puede ser un replanteamiento expandido del título. En este punto se plantea qué se pretende lograr con su implementación.

ALCANCE: Establece a quién aplica el procedimiento.

DEFINICIONES: Proporcionadas para un mejor entendimiento del procedimiento.

RESPONSABILIDADES: En esta sección se debe definir quién se encuentra calificado para la realización del trabajo descrito y si se requiere de una capacitación o certificación especiales. Puede ser un individuo, un departamento o un grupo específicamente capacitado de personas. Además, aquí se establece qué obligaciones corresponden a cada persona involucrada en el procedimiento.

PROCEDIMIENTO: Describe las operaciones paso a paso de una forma cronológica usando verbos en modo imperativo y enunciados directos. En esta parte también se puede manifestar cómo será controlado y resguardado el procedimiento.

CALCULO/MANEJO DE DATOS/DOCUMENTACIÓN REQUERIDA: Describe cómo serán reportados y manejados los datos. Cuando se considera apropiado se proporcionan ejemplos.

REFERENCIAS Y DOCUMENTOS APLICABLES (opcional): Se pueden citar las fuentes y/u origen del procedimiento, así como a aquellos procedimientos relacionados o cualquier otro documento que tenga algo que ver con el PNO en cuestión (folletos, manuales, protocolos, etc.).

ANEXOS: Se pueden anexar formatos de documentos involucrados con el procedimiento, tablas, gráficas, etc.

ULTIMA FECHA DE ACTUALIZACIÓN Y EMISIÓN DEL PROCEDIMIENTO.

PRÓXIMA REVISION

MATERIALES NECESARIOS

CÓDIGO DE CONTROL

AUTORIZACIONES: Nombre, puesto, firma y fecha de quien elabora, revisa y aprueba el procedimiento.

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD: Se incluye para enlistar todos los accesorios necesarios para el resguardo de la integridad física de la persona durante la ejecución de cualquier operación.

OPERACIONES PRELIMINARES: Aquí se establece qué requisitos o actividades deben cubrirse antes de iniciar con el procedimiento que se va a llevar a cabo.

Cabe mencionar que se puede incluir en cada página, además del nombre de la compañía; un enunciado en el que se ponga de manifiesto el carácter confidencial del procedimiento.

En resumen, un PNO generalmente contiene el propósito y alcance de la actividad en cuestión; lo que se hará y por quién, cuándo, dónde y cómo se hará; los materiales, equipo y documentos que serán usados y la forma en que el procedimiento será controlado y archivado.

A continuación se presenta un modelo para la elaboración de PNO's publicado por Daniel Muse¹² en 1997, denominado sistema FCRM.

I.-SISTEMA FCRM PARA LA ELABORACION DE PNO's

El sistema FCRM (Flow Chart Responsibility Matrix) ofrece todas las ventajas de un diagrama de flujo y de un procedimiento escrito sin los inconvenientes correspondientes de éste último. Este método combina los aspectos de un diagrama de flujo con una matriz que contiene las actividades que se van a realizar y qué departamentos son los responsables de llevarlas a cabo.

El FCRM es un documento compuesto esencialmente por tres elementos. El primero es el diagrama de flujo, el segundo elemento es la matriz de responsabilidades y el tercero es un breve procedimiento escrito. Ahora se analizará cada uno de estos elementos.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS PROCEDIMIENTOS ESCRITOS

Los procedimientos escritos pueden proveer más detalles que los diagramas de flujo; sin embargo, ofrecen poca claridad y dificultan el seguimiento de dichos procedimientos. Esto es particularmente observable en procedimientos largos y detallados en los cuales se involucran múltiples departamentos, rutas de decisión y actividades.

Por su extensión, los procedimientos escritos no son de fácil

manejo y comprensión, pues impiden la visualización global de la operación descrita y dificultan con ello la apreciación de fallas o puntos de mejora potencial del procedimiento en cuestión. Su poca claridad surge como consecuencia de una densa cantidad de información que no permite la comprensión de forma sencilla y en un lapso corto de tiempo, ya que para poder dominar el conjunto de actividades que componen al procedimiento, es necesario retomarlo varias veces hasta lograr el control de las actividades incluidas en él.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS DIAGRAMAS DE FLUJO

Permiten visualizar y desplegar procedimientos complicados que presentan varias rutas de decisión alternas o paralelas para una determinada actividad.

El espacio destinado para un diagrama de flujo no permite describir qué actividades se van a realizar ni quién es el responsable de llevarlas a cabo; además, cuando es necesario que para dichas actividades se lleven a cabo actividades complementarias por un departamento o grupo diferente, no es posible establecer tampoco su responsabilidad.

DIAGRAMA DE FLUJO

Un diagrama de flujo: "Es una representación gráfica de los pasos involucrados en un proceso determinado".

Los diagramas de flujo permiten:

- *Observar oportunidades de mejora.
- *Saber cómo interactúan unos pasos con otros.
- *Descubrir fuentes de problemas potenciales.

Los diagramas de flujo se pueden emplear para describir un proceso ya existente o para diseñar uno nuevo.

En términos generales un diagrama de flujo:

-Provee una referencia rápida para el manejo y sirve de recordatorio para aquellas actividades involucradas en un proceso.

-Ayuda a asegurar que el procedimiento es lógico y completo y que no cuenta con puntos sin salida.

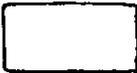
-Permite determinar rápidamente el estado del proyecto.

SIMBOLOGÍA EMPLEADA EN LA CONSTRUCCIÓN DE DIAGRAMAS DE FLUJO

Los diagramas de flujo son construidos mediante la siguiente simbología:



Inicio y fin de una etapa (paso).



Descripción de una actividad.



Punto de decisión.



Muestra la dirección del flujo de una actividad a la siguiente secuencia.

Los símbolos son fácilmente reconocidos y permiten visualizar el tipo de etapa en la que nos encontremos ubicados.

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE DIAGRAMAS DE FLUJO

- a) Identificar el inicio y término del proceso en cuestión.
- b) Observar el proceso de principio a fin.
- c) Definir los pasos a realizar en el proceso.
- d) Representar el proceso mediante un diagrama de flujo preliminar.
- e) Revisar el diagrama de flujo preliminar con gente involucrada en el proceso.
- f) Mejorar el diagrama de flujo preliminar mediante las observaciones surgidas durante su revisión.
- g) Verificar que el diagrama de flujo tiene concordancia con el proceso actual mediante una comparación.
- h) Escribir la fecha de elaboración del diagrama de flujo para su uso y referencia; esto sirve como registro de cómo opera el proceso en la actualidad y para identificar oportunidades de mejora.

MATRIZ DE RESPONSABILIDADES

Una matriz es un esquema que permite relacionar, mediante un sistema de columnas y renglones, los diferentes elementos o factores del problema que se analiza.

APLICACIONES:

- *Asignar actividades al personal o áreas responsables.
- *Identificar las medidas más convenientes a tomar para solucionar el problema.
- *Facilitar la identificación de la relación entre los factores y el problema.

En el sistema FCRM la matriz de responsabilidades:

- *Proporciona instrucciones específicas y ordenadas.
- *Asigna responsabilidades específicas para cada paso.
- *Puede asignar responsabilidades para actividades complementarias.
- *Designa las funciones de soporte para cada paso.
- *Identifica a aquellos departamentos o individuos que requieren ser informados del desarrollo del procedimiento.

PROCEDIMIENTO PARA ELABORAR UNA MATRIZ:

- 1) Identificar los aspectos a relacionar.
- 2) Indicar los rubros de cada uno de los aspectos.
- 3) Llenar los espacios de la matriz con los datos correspondientes. Se pueden emplear símbolos²⁸.

PROCEDIMIENTO ESCRITO

Por su parte, el procedimiento escrito:

- Provee la oportunidad de designar a individuos el papel principal mencionado en la matriz.
- Proporciona la plataforma para el objetivo, el alcance, lista de materiales y definiciones.
- Da nuevos detalles y enfoques en el procedimiento para la realización de las actividades anotadas en la matriz.

PROCEDIMIENTO PARA ELABORAR UN PNO TENIENDO COMO BASE EL SISTEMA FCRM

1. Construya un diagrama de flujo detallado con las actividades más importantes del procedimiento.
2. Numere cada paso comenzando de arriba hacia abajo o a través de la línea principal de la columna vertebral del diagrama de flujo.
3. Construya la matriz de responsabilidades, anotando del lado izquierdo las actividades que se van a realizar de acuerdo al diagrama de flujo. Cada número del diagrama de flujo tendrá correspondencia con el número del lado izquierdo de la matriz.
4. En la matriz de responsabilidades se designa con una "P" a los responsables de llevar a cabo una actividad; con una "S" a aquellos departamentos o individuos que tengan funciones de soporte para la realización de la actividad en cuestión y por último, se designará con una "I" a aquellos que requieren ser informados de los resultados que se

obtengan a través del desarrollo y término del procedimiento.

En el procedimiento se pueden incluir definiciones de algunos términos y/o abreviaturas usadas en la matriz de responsabilidades.

IV

PROPUESTA

A)SITUACIÓN ACTUAL

La compañía farmacéutica en la que se desarrolló el presente trabajo de tesis, posee un sistema de control para la emisión, revisión, aprobación, implementación y seguimiento de los PNO's; dicho sistema se encuentra en constante evolución, lo cual lo hace susceptible a la optimización; tal es el caso de los PNO's que tienen que ver con el control de la documentación generada durante el proceso de cualquier producto (ciclo de vida del producto).

- . Los procedimientos actuales correspondientes a los reportes de desviación y controles de cambio, se prestan a confusión en algunos puntos, sobre todo en lo referente a quién(es) corresponde la responsabilidad del desarrollo de una actividad determinada; ya que se mencionan en una forma muy generalizada y esto no permite distinguir una clara definición de responsabilidades.

Por otra parte, el flujo de la documentación no resulta lo suficientemente preciso para proporcionarle agilidad, lo cual se ve reflejado en un tiempo prolongado para la revisión y aprobación de los reportes de desviación y controles de cambio; así como para la toma de decisiones.

En cuanto a la emisión de procedimientos de fabricación; no se cuenta con un PNO elaborado que describa la secuencia a seguir para su elaboración, revisión y aprobación; por lo que es imperativo desarrollarlo para administrarlos eficazmente.

Por último, cabe mencionar que en la propuesta que se presenta en este trabajo, sólo se incluirá a manera de ejemplo un PNO basado en el sistema FCRM para la emisión, seguimiento y control de desviaciones.

Antes de dar paso a la propuesta concreta, se mencionarán aspectos importantes acerca de los cambios, desviaciones y procedimientos de fabricación.

B)CAMBIOS, DESVIACIONES Y PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN

1.CAMBIOS

1.1 GENERALIDADES:

Los cambios son considerados como modificaciones planeadas originadas por la detección de una necesidad cuya validez puede ser temporal o permanente.

La revisión anual de los registros de lotes representativos de cada producto permite analizar la tendencia y plantear la necesidad de cambios. Un cambio también puede surgir como consecuencia de una desviación, como resultado de investigaciones y como una oportunidad de mejora.

La documentación generada por un cambio, debe ser controlada desde su emisión, revisión, aprobación y distribución; hasta la capacitación del personal en el cambio implementado.

El cambio debe: planearse, documentarse y evaluarse antes de su realización.

El control de cambios es:

- *Un elemento esencial de cualquier sistema de Aseguramiento de Calidad.

- *Un mecanismo prospectivo, indispensable para el control farmacéutico, por medio del cual:

-Se plantean cambios propuestos en términos de su impacto en el sistema/producto/cliente.

-Se definen actividades y responsabilidades para: evaluar, probar, reportar, tramitar e instalar el cambio.

-Se asegura el cumplimiento regulatorio.

Siempre debe tenerse en cuenta que cualquier cambio que afecte las BPF's debe controlarse.

Los cambios son necesarios, pero implican riesgos; ya que, el cambiar una parte de un sistema puede tener efectos profundos en otras partes.

El tener control sobre los cambios aporta los siguientes beneficios:

- a) Permite la rastreabilidad.
- b) Ayuda al establecimiento de prioridades.
- c) Permite mantener un estado de control.
- d) Asegurar que su realización se lleve a cabo de una forma coordinada, planeada y a tiempo.
- e) Ayuda al mantenimiento de la situación regulatoria.

1.2 CAMBIOS EN DOCUMENTOS Y DATOS

Todos los cambios en documentos y datos deben ser revisados y aprobados por las mismas funciones/áreas/organizaciones que

realizaron las revisiones y aprobaciones originales, a menos que se especifique otra cosa.

1.3 CAMBIOS EN PROCESOS

Para poder implementar cambios en un proceso, ya sea en forma temporal o permanente; es necesario efectuar la validación correspondiente y establecer un sistema de control para conocer el estado del proceso a raíz del cambio.

1.4 CAMBIOS EN FORMULACIONES

Los cambios en una formulación pueden ser necesarios cuando se presenta una o varias de las siguientes razones:

- *Desviaciones en manufactura, por ejemplo cuando se deja de agregar un componente marcado en la formulación por ocasionar problemas durante el proceso.

- *Aprobaciones con desviación.

- *Rechazos.

- *Reprocesos.

- *Quejas.

- *Devoluciones.

- *Estudios de estabilidad en el mercado o de anaquel.

Envase primario.

Extensión en la fecha de caducidad.

c) MARBETES Y LEYENDAS

Cualquier cambio debe ser notificado, excepto en los casos que se mencionarán más adelante.

A continuación, se presenta una guía para distinguir los cambios de manufactura que requieren aprobación por la FDA previa a su implementación:

a) EQUIPOS: diseño, principio de operación, método de producción.

b) REPROCESOS: método no incluido en el registro autorizado (validado).

c) INSTALACIONES: nuevas, diferentes o modificadas cuando:

- El proceso difiere
- El resultado de auditorías indica que no cumple satisfactoriamente con las BPF's en los dos últimos años.

1.5.2 CAMBIOS QUE NO REQUIEREN NOTIFICACIÓN A LA FDA

Como ya se mencionó, existen cambios que pueden implementarse antes de la aprobación del suplemento por la FDA; enseguida se presentan algunos ejemplos:

a) ESPECIFICACIONES, MÉTODOS O INSTALACIONES,

PARA INCREMENTAR EL ASEGURAMIENTO DE:
identidad, cantidad,
calidad o pureza del producto.

b) MARBETES Y LEYENDAS:

-Para adicionar o reforzar:
contraindicaciones, precauciones, reacciones
adversas, uso, abuso, dependencia o
sobredosificación.

-Dosificación/Administración para mayor
seguridad en el uso.

-Eliminar indicaciones falsas, erróneas o sin
apoyo.

c) LUGAR DE OBTENCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO SI:

-No difiere el proceso.

-El resultado de auditorías indica que
cumple satisfactoriamente con las BPF's en
los dos últimos años.

1.5.3 NOTIFICACIÓN DE CAMBIOS A LA SSA

En México existen cambios que requieren de aprobación regulatoria previa por la SSA y otros que no la requieren para su implementación; a manera de ejemplo, se presenta lo siguiente:

REQUIEREN APROBACIÓN
DE SSA

Composición
Tipo de envase
Leyendas
Caducidad
Promoción

NO REQUIEREN APROBACIÓN
DE SSA

Especificaciones

1.6 REVISIÓN Y APROBACIÓN DE LOS CAMBIOS

"Todos los cambios deben ser revisados y aprobados por las mismas funciones/áreas/organizaciones que realizaron las revisiones y aprobaciones originales, a menos que se especifique otra cosa.

1.7 IMPLEMENTACIÓN DE LOS CAMBIOS

Antes de su implementación, todos los cambios y modificaciones deben estar identificados, documentados, revisados y aprobados por personal autorizado.

"Debe estipularse un método para el desarrollo, control e incorporación de los cambios en cualquier documento. Esta tarea debe estar asignada a una función de control de documentos apropiada. El mismo proceso de revisión y aprobación usado para desarrollar PNO's, debe aplicarse cuando se procesen los cambios"²¹.

Después de implementar algún cambio, el producto debe ser evaluado para verificar que se está obteniendo el efecto deseado en la calidad del mismo. Debe documentarse y comunicarse apropiadamente cualquier cambio en las relaciones entre las características de los productos y procesos que resulten de algún otro cambio particular.

1.8 GUÍA SUPAC (SCALE UP AND POSTAPPROVAL CHANGES)

Esta guía ofrece a los fabricantes de medicamentos una serie de recomendaciones para efectuar cambios en la obtención de sólidos orales (tabletas) de liberación inmediata, en cuanto a:

- a) Los componentes o composición.
- b) El sitio de fabricación.
- c) Aumento o disminución en la escala de fabricación (tamaño del lote).
- d) La fabricación (procesos y equipo) para una formulación oral de liberación inmediata.

Esta guía define para cada uno de los casos ya mencionados en el párrafo anterior:

- a) Niveles de cambio que van del 1 al 3.
- b) Pruebas requeridas para cada nivel de cambio (pruebas de disolución in vitro y/o in vivo).
- d) Documentación que sustenta el cambio.

A continuación se presentan los cambios a los que hace mención la guía SUPAC.

1.8.1 CAMBIOS EN COMPONENTES Y COMPOSICIÓN

CAMBIOS DE NIVEL 1: Son aquellos cambios que prácticamente no tienen un impacto detectable sobre la calidad de la

formulación ni en el rendimiento.

CAMBIOS DE NIVEL 2: Son aquellos que pueden tener un impacto significativo sobre la calidad de la formulación y en el rendimiento. La documentación complementaria y de pruebas para un cambio de nivel 2 varía dependiendo de tres factores: intervalo terapéutico, solubilidad y permeabilidad. A continuación se menciona la documentación requerida:

a) Documentación química.

b) Documentación de pruebas de disolución de acuerdo a los siguientes casos:

CASO A: Alta permeabilidad y alta solubilidad del fármaco.

CASO B: Baja permeabilidad y alta solubilidad del fármaco.

CASO C: Alta permeabilidad y baja solubilidad del fármaco.

Además se debe incluir toda la información resultante de estudios de estabilidad acelerada y de estabilidad a largo plazo.

CAMBIOS DE NIVEL 3: Aquellos que invariablemente tienen un impacto significativo sobre la calidad de la formulación y el rendimiento.

1.8.2 CAMBIO DEL SITIO DE FABRICACIÓN

Consisten en cambios de domicilio del fabricante o bien

cuando se efectúa un contrato de maquilas que no incluye cambios en la escala ni en la manufactura (incluyendo el proceso y/o equipo) o cambios en los componentes, o en la composición. Las nuevas locaciones deben cumplir con las BPF's.

CAMBIOS DE NIVEL 1: Consiste en un cambio de sitio de fabricación, en el cual se usa el mismo equipo, los mismos PNO's, condiciones ambientales, controles y personal semejante (maquilas) y donde no se efectúan cambios en los registros de lotes de fabricación, excepto para información y localización del maquilador (si existe).

CAMBIOS DE NIVEL 2: Consiste en un cambio a un lugar cercano o entre maquiladores de manzanas adyacentes, en los cuales son empleados los mismos equipos, PNO's, condiciones ambientales controles, personal y donde no se han efectuado cambios en los registros de los lotes de fabricación excepto para información administrativa y localización de la maquiladora.

CAMBIOS DE NIVEL 3: Consiste en un cambio del sitio de fabricación a otro diferente, por ejemplo otro país. Para que este cambio sea calificado como de nivel 3, es necesario que en el nuevo lugar de fabricación se sigan empleando: los mismos equipos, PNO's, condiciones ambientales y controles; que no se hagan cambios a los registros de fabricación de los lotes excepto para información administrativa, localización y de traducción de lenguaje donde sea necesario.

1.8.3 CAMBIOS EN EL TAMAÑO DEL LOTE

Se refiere a aumentos o disminuciones en el tamaño de los lotes de fabricación, los cuales pueden ser apropiadamente

validados y donde sea necesario, inspeccionados por una agencia apropiada.

CAMBIOS DE NIVEL 1: Incluyen un cambio en el tamaño del lote en un factor de 10 de un lote piloto o un bio-lote; en el que se usa el mismo equipo y donde la fabricación cumple con las BPF's y controles, donde son empleados los mismos procedimientos de fabricación y la misma formulación empleada para lotes normales.

CAMBIOS DE NIVEL 2: Son cambios en el tamaño del lote más allá de un factor de 10 de un lote piloto o bio-lote, en donde se emplea: el mismo equipo que para lotes normales, los mismos PNO's y controles; y en donde el lote se fabrica cumpliendo con las BPF's; además, se emplea la misma formulación y procedimientos de fabricación que los empleados para lotes normales.

1.8.4 CAMBIOS EN LA FABRICACIÓN

Los cambios en la fabricación pueden afectar tanto al equipo usado en el proceso de fabricación, como al proceso.

a) EQUIPO

CAMBIOS DE NIVEL 1: 1) De uno no automatizado o no mecánico por uno automatizado, 2) Cambio alterno de un equipo con el mismo diseño y principios de operación y de la misma o diferente capacidad.

CAMBIOS DE NIVEL 2: Consiste en un cambio de equipo de diferente diseño y diferentes principios de operación.

b) PROCESO

CAMBIOS DE NIVEL 1: Incluye cambios en el proceso como por ejemplo tiempos y velocidades de operación en el mezclado a intervalos de aplicación validados; es decir, sin salir de lo ya establecido.

CAMBIOS DE NIVEL 2: Se aplica lo mismo que en el nivel 1, pero los intervalos aplicación/validación están fuera de lo establecido.

CAMBIOS DE NIVEL 3: Cambios en el tipo de proceso para la fabricación del producto como por ejemplo: el cambio de una granulación húmeda a una compresión directa de un polvo seco.

2. DESVIACIONES

2.1 GENERALIDADES

Las desviaciones se definen como la falta de cumplimiento a lo indicado en un procedimiento escrito existente y/o la obtención de resultados no contemplados ni esperados al aplicar tales procedimientos. Su validez es única para cada caso (aunque puede ser repetitiva).

Otra definición indica que se trata de una "Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales, negligentes o aleatorias, que afectan o pueden afectar la Calidad"²⁸.

En las normas ISO 9001-2-3, el control de las desviaciones se considera como requisito para el Sistema de Calidad; mientras que en la ISO 9004-4 se manifiesta que el control de las desviaciones es una directriz para el mejoramiento de la Calidad.

A continuación se presentan en cinco rubros, las causas que pueden dar origen a una desviación:

MATERIALES: materias primas, material de envase, empaque e impreso y material indirecto (bolsas de polietileno, sanitizantes, etc.)

MANO DE OBRA: capacitación, calificación, instrucciones de operación, etc.

MAQUINARIA: producción, medición, inspección, prueba.

MÉTODOS: diseño, inspección, muestreo, prueba, control, producción.

MEDIO AMBIENTE: instalaciones, sistemas críticos: agua, aire/aire comprimido, gases, plagas/basura.

2.2 EMISIÓN Y CONTROL DE DESVIACIONES

Cualquier desviación requiere ser justificada, documentada, revisada y aprobada por los responsables de los departamentos involucrados y por Garantía de Calidad.

Las desviaciones deberán ser explicadas en el momento en que ocurran y serán sujetas a seguimiento.

El control de las desviaciones representa:

- *Un elemento esencial de cualquier Sistema de Aseguramiento de Calidad y,

- *Un mecanismo concurrente o retrospectivo de control farmacéutico por medio del cual:

- Se revisan desviaciones en términos de su impacto en el sistema/producto/cliente.

- Se tratan de identificar las causas de ocurrencia.

- Se definen acciones correctivas y preventivas y se evalúa su efectividad.

- Se asegura el cumplimiento regulatorio.

2.3 INVESTIGACIÓN DE POSIBLES CAUSAS

Es necesario que se identifiquen las variables que afectan la calidad y que se determinen las relaciones causa-efecto en todas las causas potenciales consideradas, así como registrarse los resultados de las investigaciones.

Enseguida se presentan varias situaciones y las acciones a tomar

de acuerdo al CFR:

SITUACIÓN	REFERENCIA CFR	ACCIÓN A TOMAR
Valores fuera de especificación	211.165	Investigación y seguimiento.
Desviaciones y discrepancias	211.188	Documentar en el expediente del lote.
Manejo (conci- liación de materiales)	211.192	Investigación, alcance y seguimiento.
Reprocesos	211.115 y 125	Cumplir con los requisitos de Calidad.
Recuperaciones	211.208	Cumplir con los requisitos de Calidad. ²⁸

Cabe mencionar que la correcta administración de las desviaciones requiere de acciones correctivas y preventivas, las cuales se abordarán a continuación.

2.4 ACCIONES CORRECTIVAS

2.4.1 GENERALIDADES

Una acción correctiva es aquella que se toma para eliminar o reducir las causas de una no conformidad que se ha experimentado, defecto u otra situación no deseable a fin de prevenir su recurrencia.

Las acciones para corregir resultados de un proceso incluyen reparaciones, retrabajos o ajustes hechos para rectificar una no

conformidad, defecto u otros resultados indeseables del proceso.

Cabe mencionar que existe una diferencia entre acción correctiva y corrección. "Una corrección se refiere a una reparación, un retrabajo o un ajuste y se relaciona con la disposición de una no conformidad existente"¹³. "Una acción correctiva se refiere a la eliminación de las causas de una no conformidad"¹³.

"La implementación de una acción correctiva se inicia con la detección de algún problema relacionado con la calidad e involucra el tomar medidas para eliminar o minimizar la recurrencia de dicho problema. La necesidad de acciones para eliminar causas de disconformidades puede originarse de fuentes tales como:

- a) Auditorías (internas y/o externas).
- b) Reportes de no conformidades de los procesos.
- c) Revisiones de la administración.
- d) Retroalimentación del mercado.
- e) Quejas de los clientes"¹⁸.

2.4.2 PROCEDIMIENTO

Los procedimientos para llevar a cabo acciones correctivas deben incluir:

- a) El manejo efectivo de las quejas de los clientes y los reportes de no conformidades en los productos.
- b) La investigación de las causas de las no conformidades relativas a los productos, los procesos y el Sistema de

Calidad; así como el registro de los resultados de dicha investigación.

c) La determinación de las acciones correctivas necesarias, para eliminar las causas de las no conformidades.

d) La aplicación de controles para asegurar que se tomen las acciones correctivas y que éstas sean efectivas.

2.4.3 ANÁLISIS DE PROBLEMAS

Cuando se analiza un problema asociado con la calidad, deben identificarse las causas que originan dicho problema antes de plantear y planear una acción correctiva. Para identificar con una mayor facilidad aquellos problemas que tienen una fuente común o que representan ocurrencias únicas, es necesario establecer un sistema de archivo en el cual se enlisten las no conformidades.

2.4.4 ASIGNACIÓN DE RESPONSABILIDADES

"Las responsabilidades y autoridad para instituir una acción correctiva deben ser definidas como parte del Sistema de Calidad"¹⁸. La coordinación, registro y seguimiento de acciones correctivas relativas a algún aspecto del Sistema de Calidad, deben ser asignadas a un departamento o área específica dentro de la organización. "El análisis de implementación de una acción correctiva puede involucrar a diferentes áreas o funciones"¹⁸.

2.4.5 CONTROLES DEL PROCESO

"Deben implementarse adecuados controles en los procesos y procedimientos, para evitar la recurrencia de algún problema.

Cuando se implementen acciones correctivas, su efecto debe ser monitoreado, a fin de asegurar que los objetivos deseados se cumplan"18.

2.4.6 CONTROL DE PRODUCTO NO CONFORME

Se deben establecer y mantener procedimientos documentados para asegurar y prevenir que los productos que no cumplan con los requerimientos especificados sean usados o instalados de una manera no prevista. Este control debe ofrecer disposiciones para la identificación, documentación, evaluación, segregación (cuando sea práctico), disposición de producto no conforme y notificación a las funciones/áreas involucradas.

2.4.7 ELIMINACIÓN DE CAUSAS

Las acciones llevadas a cabo para la eliminación de las causas que propician no conformidades, deben ser de un nivel acorde a la magnitud del problema para evitar la recurrencia de las no conformidades. "La identificación de causas simples o potenciales pueden darse como resultado de cambios en los procesos de producción, empaque, servicio, transporte o almacenamiento, en las especificaciones de los productos y/o revisiones del Sistema de Calidad mismo"18.

2.4.8 CAMBIOS PERMANENTES

"Los cambios permanentes que resulten de una acción correctiva, deben ser registrados en las instrucciones de trabajo, la documentación de los procesos de producción, las especificaciones de los productos y/o la documentación del Sistema de Calidad mismo. Puede ser también necesario revisar los procedimientos usados para detectar y eliminar problemas potenciales"18.

A continuación presento una serie de definiciones para un mejor entendimiento de todo lo mencionado anteriormente, obtenidas a partir de la Norma Internacional ISO 8402: 1994.

NO CONFORMIDAD: Es la ausencia o incumplimiento de un requerimiento especificado.

PERMISO DE PRODUCCIÓN/DESVIACIÓN: Es una autorización escrita para que un producto previo a su fabricación, se encuentre fuera de los requerimientos especificados originalmente por sólo una cantidad o período limitado y para un uso especificado.

DISPOSICIÓN DE UNA NO CONFORMIDAD: Las acciones a tomar para tratar con una entidad no conforme, a fin de resolver la no conformidad. Dichas acciones pueden ser correcciones tales como reparaciones o retrabajos, concesiones, etc.

REPARACIÓN: Son las acciones tomadas sobre un producto no conforme, de manera que cumpla con los requerimientos especificados originalmente. Una reparación es un tipo de disposición de un producto no conforme.

RETRABAJO: Son las acciones tomadas sobre un producto no conforme, de manera que cumpla con los requerimientos especificados. Un retrabajo es también un tipo de disposición de producto no conforme.

CONCESIÓN/REEMPLAZO: Es la autorización escrita para usar o liberar un producto que no cumpla con los requerimientos especificados. Una concesión/reemplazo está limitada a un

cierto envío de productos, el cual tiene características no conformes específicas dentro de desviaciones específicas, y para una cantidad o período de tiempo limitados.

CICLO DE CALIDAD: Es un modelo conceptual de la interacción de las actividades que pueden influenciar la calidad en las diferentes etapas, desde la identificación de necesidades, hasta evaluaciones para saber si se satisfacen.

A continuación se enlista una serie de acciones que caen dentro de la categoría de acciones preventivas y correctivas ²⁸:

PREVENTIVAS

Calibrar
 Calificar
 Validar
 Monitorear
 Verificar
 Identificar
 Limpiar
 Segregar
 Limitar
 Justificar
 Rastrear
 Aprobar

CORRECTIVAS

Analizar
 Evaluar
 Reevaluar
 Inspeccionar
 Dictaminar
 Disponer
 Recuperar
 Conciliar
 Investigar
 Reprocesar
 Rechazar
 Registrar

Por último, cabe mencionar que tanto las acciones correctivas como las preventivas pueden incluir cambios en procedimientos y sistemas para lograr mejoras en la calidad y en cualquier etapa del ciclo de calidad.

2.5 ACCIONES PREVENTIVAS

2.5.1 GENERALIDADES

Una acción preventiva es aquella que se toma para evitar y/o eliminar las causas que propician una no conformidad, defecto o alguna otra circunstancia no deseada, con el fin de prevenir su ocurrencia.

Los procedimientos de acciones preventivas deben incluir:

a) El uso de fuentes de información apropiadas tales como procesos y operaciones de trabajo que afecten la calidad de los productos, concesiones, resultados de auditorías, registros de calidad, reportes de servicio y quejas de los clientes para detectar, analizar y eliminar causas potenciales de no conformidades.

b) La determinación de los pasos necesarios para tratar con cualquier problema que requiera de acciones preventivas.

c) La iniciación de acciones preventivas y la aplicación de controles para asegurar que estas sean efectivas.

3. PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN

3.1 GENERALIDADES

Deberán diseñarse procedimientos para la producción y control de procesos, para asegurar que los productos farmacéuticos tienen la identidad, potencia, calidad y pureza con la que fueron diseñados.

Los borradores de los procedimientos incluirán cualquier cambio y deberán ser revisados y autorizados por unidades organizacionales apropiadas; y revisadas y aprobadas por la unidad de Aseguramiento de la Calidad.

Los procedimientos de fabricación deben conservarse por cada lote de producto que se elabore; por tal motivo, es necesario que figure el número del lote que se está fabricando. Deberá ser elaborado basándose en la Fórmula y el Procedimiento de Fabricación Maestros vigentes. Es necesaria la implementación de un sistema para la elaboración de los procedimientos de fabricación para evitar errores de transcripción.

Los procedimientos de fabricación deben seguirse en la ejecución de cada actividad siendo ésta documentada en el momento de su realización. Cualquier desviación a los procedimientos de fabricación debe ser registrada y justificada.

Los procesos de producción se deben identificar y planear de tal forma que se asegure que son realizados bajo condiciones controladas.

Los procedimientos de fabricación deberán asegurar la reproducibilidad de las técnicas empleadas en la obtención de productos que cumplan las especificaciones de calidad requeridas.

3.2 ELABORACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

Para cada lote de producto que se fabrique, debe contarse con un procedimiento de fabricación originado a partir de la Fórmula y Procedimiento de Fabricación Maestro; los cuales necesariamente se tienen que encontrar oficialmente autorizados.

3.2.1 FÓRMULA MAESTRA

La Fórmula Maestra debe incluir:

- a) El nombre del producto con un código de referencia correspondiente a su especificación.
- b) Descripción de la forma farmacéutica, actividad del producto y tamaño del lote;
- c) Lista de todas las materias primas que deben utilizarse, con sus cantidades respectivas, descritas con su nombre y una referencia exclusiva para cada una de ellas.
- d) Declaración del rendimiento final previsto con los límites de aceptación y cuando se considere necesario, los rendimientos intermedios significativos²⁵.

3.2.2 PROCEDIMIENTO MAESTRO

El Procedimiento Maestro debe incluir:

- a) El tiempo de fabricación y la maquinaria principal que se vaya a utilizar.
- b) Los procedimientos que se vayan a utilizar para preparar la maquinaria fundamental (por ejemplo limpieza, ensamblaje,

calibrado, etc.).

c) Instrucciones detalladas del proceso paso a paso (por ejemplo: comprobaciones de material, tratamientos previos, secuencia de la adición de materias primas, tiempos de mezclado, temperaturas, etc.).

d) Instrucciones para el control del proceso con sus límites.

e) De ser necesario, los requisitos de almacenamiento a granel de los productos, incluyendo el envase, el etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento cuando corresponda.

f) Cualquier precaución especial que deba tenerse en cuenta.

3.2.3 INFORMACIÓN A REGISTRAR EN UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

Durante la fabricación de un producto es necesario que en el procedimiento de fabricación se cuente con espacios para que cada actividad sea registrada y verificada en el momento de su realización y que además se contemple la siguiente información:

a) Nombre del producto

b) Fechas y horas de inicio y término de las fases intermedias y del término de la producción.

c) Nombre del responsable (o firma) de la realización de cada fase de la producción.

d) Firma y/o iniciales de los operarios de las diferentes fases significativas de la producción y de la persona que verifica o supervisa cada una de estas operaciones.

- e) Número de lote y cantidad de materia prima añadida.
- f) Equipo a utilizar.
- g) Registro de los controles durante el proceso así como la firma y/o iniciales de la persona(s) que realiza(n) los controles y de los resultados obtenidos.
- h) Cantidad de producto obtenida en las fases importantes de la fabricación (rendimiento).
- i) Anotación de las incidencias que hayan surgido incluyendo la justificación de cualquier desviación ocurrida, con respecto a la Fórmula y al Procedimiento de Fabricación Maestro. Cabe reiterar que toda desviación requiere ser documentada.

Cuando el rendimiento final o un rendimiento intermedio de importancia dé como resultado un valor por arriba o por abajo de los límites establecidos, deberá justificarse y documentarse.

4. PROPUESTA: PNO "EMISIÓN, SEGUIMIENTO Y CONTROL DE DESVIACIONES"

En este punto, se presenta la propuesta de un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) para la emisión, seguimiento y control de desviaciones, el cual tendrá como base de elaboración el sistema FCRM; que, como ya se mencionó en el capítulo de Procedimientos Normalizados de Operación, consta de un procedimiento escrito, una matriz de responsabilidades y de un diagrama de flujo.

Como primera instancia, se plantea el PNO en forma general y posteriormente se presenta únicamente cómo se aplicaría la matriz de responsabilidades en un caso concreto; como ejemplo se propone una desviación cuyo origen corresponde al área de producción.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN
“EMISIÓN, SEGUIMIENTO Y CONTROL DE DESVIACIONES”

ELABORÓ:	_____	(Nombre/Firma/Fecha)
APROBÓ:	_____	(Nombre/Firma/Fecha)
ASEGURAMIENTO DE CALIDAD:	_____	(Nombre/Firma/Fecha)

1.0 OBJETIVO:

Proporcionar un procedimiento que permita la emisión, seguimiento y control de desviaciones; siguiendo el sistema Flow Chart Responsibility Matrix (FCRM) para la elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación (PNOs).

2.0 ALCANCE:

Este procedimiento aplica a todas las unidades y departamentos que tienen relación ya sea directa o indirecta con el ciclo de vida de cualquier medicamento.

3.0 DEFINICIONES:

- Sistema FCRM:** Método empleado para la elaboración de PNOs, que consiste en un procedimiento escrito, una matriz de responsabilidades y un diagrama de flujo.
- Desviación:** Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales, negligentes o aleatorias, que afectan o pueden afectar la Calidad.
- Acción correctiva:** Aquella que se toma para eliminar o reducir las causas de una no conformidad que se ha experimentado, defecto y otra situación no deseable a fin de prevenir su recurrencia.
- Acción preventiva:** Aquella que se toma para evitar y/o eliminar las causas que propician una no conformidad, defecto o alguna otra circunstancia no deseada, con el fin de prevenir su ocurrencia.

4.0 PROCEDIMIENTO:

- 4.1 Para actividades y responsabilidades en la emisión, seguimiento y control de desviaciones; referirse a la matriz de responsabilidades y diagrama de flujo.

MATRIZ DE RESPONSABILIDADES

HOJA 2 DE 3

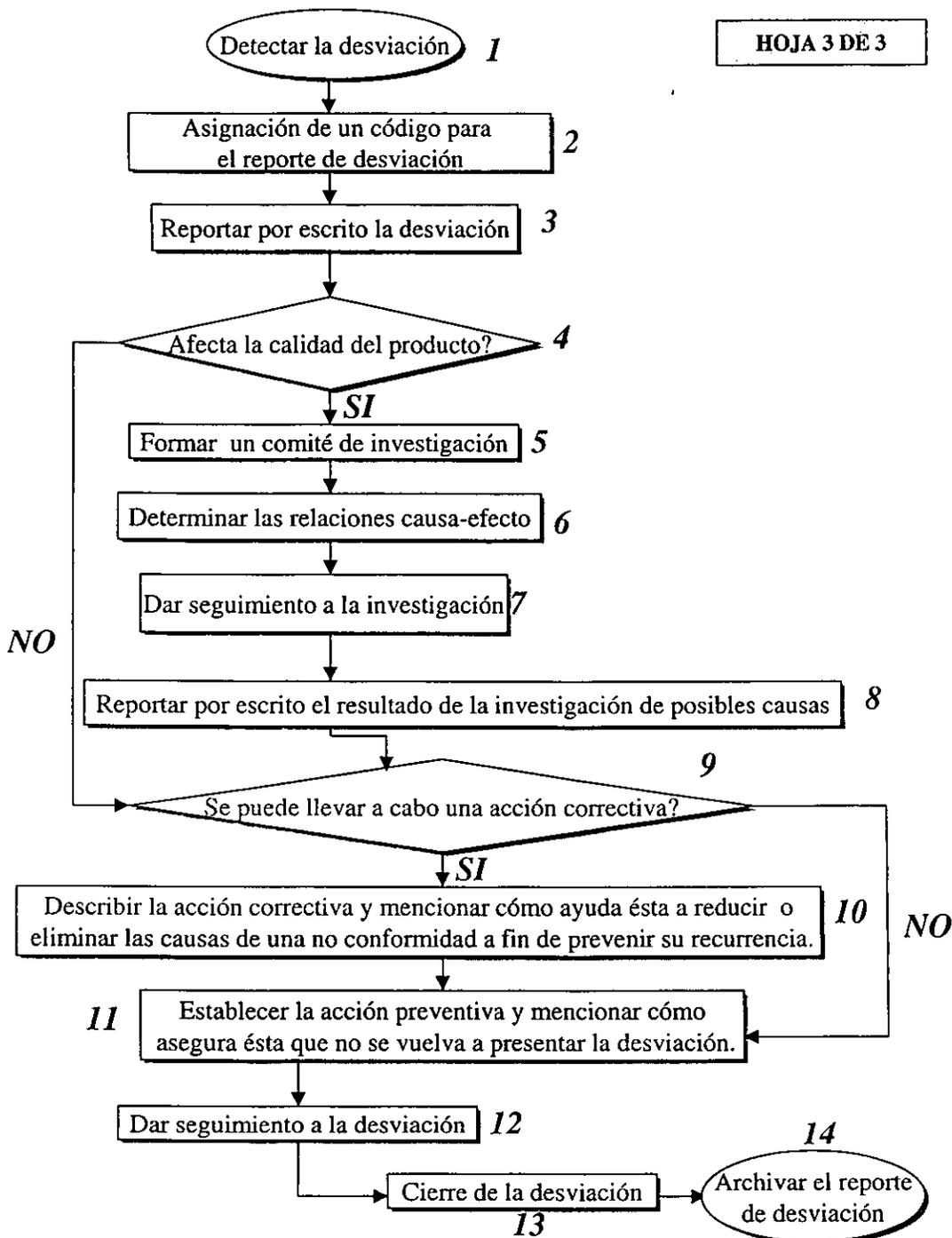
68

ACTIVIDAD A DESARROLLAR	DEPARTAMENTO INVOLUCRADO Y TIPO DE RESPONSABILIDAD					
	CONTROL DE CALIDAD	ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	INSPECCIÓN	PLANIFICACIÓN	MANTENIMIENTO	INFORMACIÓN
1 Detectar la desviación. a) Notificar al departamento involucrado si la desviación fue detectada por otro departamento.	P	P	P	P	P	P
2 Asignación de un código para el reporte de desviación. a) El área involucrada asigna el código al reporte de desviación. b) Aseguramiento de Calidad registra en una base de datos la siguiente información: departamento involucrado, descripción de la desviación, entidad involucrada, número de identificación de la entidad y código de la desviación.	P S	P P	P S	P S	P S	P S
3 Reportar por escrito la desviación. a) Emplear el formato diseñado para reportar desviaciones.	P	P	P	P	P	P
4 Afecta la calidad del producto? Nota: Esto se determina estando el departamento involucrado y la unidad de Aseguramiento de Calidad presentes y de ser posible contando con la presencia de expertos en la situación aún cuando fuesen de otro departamento.	P	P	P	P	P	P
5 Formar un comité de investigación. a) El departamento involucrado debe formar un comité de investigación con aquellos departamentos que cuenten con personal experto en relación a la desviación encontrada.	P/S	I/P/S	P/S	P/S	P/S	P/S
6 Determinar las relaciones causa-efecto. a) Establecer a través del comité de investigación las causas potenciales que posiblemente originaron la desviación. b) Llevar a cabo la investigación de posibles causas, estableciendo fechas compromiso.	P	P	P	P	P	P
7 Dar seguimiento a la investigación. a) Verificar que se cumplan las actividades y fechas compromiso	I/P	I/P	I/P	I/P	I/P	I/P
8 Reportar por escrito el resultado de la investigación de posibles causas.	P	P	P	P	P	P
9 Se puede llevar a cabo una acción correctiva?	P	P	P	P	P	P
10 Describir la acción correctiva y mencionar cómo ayuda ésta a reducir o eliminar las causas de una no conformidad a fin de prevenir su recurrencia.	P	P	P	P	P	P
11 Establecer la acción preventiva y mencionar cómo asegura ésta que no se vuelva a presentar la desviación	P	P	P	P	P	P
12 Dar seguimiento a la desviación. a) Verificar que las acciones correctivas y preventivas se hayan efectuado.		P				
13 Cierre de la desviación. a) Verificar que el formato de desviaciones contiene toda la información requerida y que cuenta con las firmas de todos los involucrados.		P				
14 Archivar el reporte de desviación. a) Verificar que las condiciones de archivo permitan la conservación adecuada de los reportes de desviación.		P				

P: Responsable de la(s) actividad(es); S: Actividades de soporte; I: Sólo recibe información

DIAGRAMA DE FLUJO:
EMISIÓN, SEGUIMIENTO Y CONTROL DE DESVIACIONES

HOJA 3 DE 3



EJEMPLO

MATRIZ DE RESPONSABILIDADES

ACTIVIDAD A DESARROLLAR	DEPARTAMENTO INVOLUCRADO Y TIPO DE RESPONSABILIDAD					
	ANÁLISIS DE RIESGO	ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	PRODUCCIÓN	PLANIFICACIÓN	MANTENIMIENTO	INVESTIGACIÓN
1 Detectar la desviación. a) Notificar al departamento involucrado si la desviación fue detectada por otro departamento.	P	P	P	P	P	P
2 Asignación de un código para el reporte de desviación. a) El área involucrada asigna el código al reporte de desviación. b) Aseguramiento de Calidad registra en una base de datos la siguiente información: departamento involucrado, descripción de la desviación, entidad involucrada, número de identificación de la entidad y código de la desviación.		P	P			
3 Reportar por escrito la desviación. a) Emplear el formato diseñado para reportar desviaciones.			P			
4 Afecta la calidad del producto? Nota: Esto se determina estando el departamento involucrado y la unidad de Aseguramiento de Calidad presentes y de ser posible contando con la presencia de expertos en la situación aún cuando fuesen de otro departamento.	P	P	P			
5 Formar un comité de investigación. a) El departamento involucrado debe formar un comité de investigación con aquellos departamentos que cuenten con personal experto en relación a la desviación encontrada.	S	I	P			
6 Determinar las relaciones causa-efecto. a) Establecer a través del comité de investigación las causas potenciales que posiblemente originaron la desviación. b) Llevar a cabo la investigación de posibles causas, estableciendo fechas compromiso.	P	I	P			
7 Dar seguimiento a la investigación. a) Verificar que se cumplan las actividades y fechas compromiso.	P	I	P			
8 Reportar por escrito el resultado de la investigación de posibles causas.	P	I	P			
9 Se puede llevar a cabo una acción correctiva?	P	S	P			
10 Describir la acción correctiva y mencionar cómo ayuda ésta a reducir o eliminar las causas de una no conformidad a fin de prevenir su recurrencia.	P	S	P			
11 Establecer la acción preventiva y mencionar cómo asegura ésta que no se vuelva a presentar la desviación.	P	S	P			
12 Dar seguimiento a la desviación. a) Verificar que las acciones correctivas y preventivas se hayan efectuado.		P				
13 Cierre de la desviación. a) Verificar que el formato de desviaciones contiene toda la información requerida y que cuenta con las firmas de todos los involucrados.		P				
14 Archivar el reporte de desviación. a) Verificar que las condiciones de archivo permitan la conservación adecuada de los reportes de desviación.		P				

P: Responsable de la(s) actividad(es); S: Actividades de soporte; I: Sólo recibe información

V

CONCLUSIONES

Y

RECOMENDACIONES

Para implementar un sistema de control de la documentación o de cualquier otro tipo, es necesario crear las condiciones que permitan que esto se lleve a cabo de un modo tal que los resultados a obtener sean los que proporcionen un máximo beneficio; dicho lo anterior, considero que es necesario instituir las siguientes condiciones:

*Promover una cultura dentro de la empresa que permita homogeneidad en los conceptos que deben dominarse, para que exista un solo criterio en la toma de decisiones.

*Contar con la infraestructura necesaria para el manejo óptimo del sistema.

*Fomentar la comunicación y retroalimentación de todos los aspectos relacionados con la calidad entre las áreas involucradas en el sistema para lograr la mejora continua del mismo.

*Difundir las políticas de la empresa para que los que intervienen en el sistema, se apeguen a ellas y les den cumplimiento.

*Combatir la resistencia a los cambios que pueden dar como consecuencia el mejoramiento del sistema.

*Definir los alcances de la unidad de Aseguramiento de

Calidad para evitar la confusión en las funciones asignadas.

Si se pretende implementar un nuevo sistema, es necesario someterlo a consideración de todos los que participan en él, para que una vez implementado, éste no se tenga que rediseñar por no haber contemplado todos los puntos que tienen un impacto considerable en el sistema.

Por otro lado, es importante que las personas o departamentos de los que dependa la ejecución del sistema, tengan en cuenta que los sistemas de control de la documentación no tienen por qué ser inflexibles; sino que deben proporcionar las facilidades necesarias para que el sistema tenga un flujo sencillo que permita el acceso a cualquier persona o departamento involucrado con la calidad de un producto; sin embargo, no se deben comprometer las políticas de la empresa ni tampoco perder de vista lo establecido por entidades regulatorias tanto nacionales como internacionales.

Algunas de las cuestiones que deben considerarse para un funcionamiento óptimo de las desviaciones son:

*Elaborar un PNO independiente al de desviaciones, para la

investigación de posibles causas.

*Elaborar un PNO que establezca la metodología general para las acciones correctivas y preventivas.

*Crear un comité de expertos que asesore o forme parte de la unidad de Aseguramiento de Calidad, para que las investigaciones que se realicen tengan bases sólidas que realmente ayuden a la resolución de los problemas que se presenten.

*Definir cuándo realmente una desviación afecta la calidad de un producto y cuándo no la afecta a través del ya mencionado comité de expertos.

Por último quiero mencionar que si bien el manejo y control de la documentación es aún incipiente, estimo que si se le diera más importancia; podríamos mantener y mejorar la calidad en una forma más efectiva y reduciríamos con ello todas las violaciones a las Buenas Prácticas de Fabricación en materia de documentación.

VI

BIBLIOGRAFÍA

- 1) *Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos (parte 3)*; Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 27 No.3, jun-jul; México, 1996, 44-46 pp.
- 2) *Calidad Farmacéutica: El futuro- Una perspectiva Global*; Informacéutico, Vol. 3 No.5, dic'96-ene'97; México, 26-30 pp.
- 3) DeSain, Carol; *Documentation Basics (That Support Good Manufacturing Practices)*, U.S.A.; editorial Advanstar, 1993; v-viii y 27-33 pp.
- 4) DeSain, Carol; *Documentation Practices (A complete guide to document development and management for GMP and ISO 9000 compliant industries)*; U.S.A., editorial Advanstar; 1996, 9-14 y 45-62 pp.
- 5) DeSain, Carol & Vercimak Sutton, Chairmaine; *Procedimientos de operación estandarizados: Desarrollo del Proceso*; Latin American Pharmaceutical Technology (en español), Vol.1 No.3, jul-sep; México, 1997, 21-24 pp.
- 6) 21 CFR Part 210, *Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packaging, or Holding of Drugs; General*; U.S.A., 1995.
- 7) 21 CFR Part 211, *Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*; U.S.A., 1995.
- 8) Guías CIPAM; *Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica*, 3ª edición; México, 1989; 34-37 pp.
- 9) *Guidance for Industry; Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation*; Center for Drug and Research (CDER), U.S.A.; 1995.
- 10) Lee, John Y.; *cGMP: Interpretations and Applications*; U.S.A., editorial PharmaNet, Inc., 1994, 119 p.

- 11) López Castillo, Fco. Javier; TESIS: *Guía de documentación indirecta requerida en la industria farmacéutica para el desarrollo, registro y manufactura de un producto*; México, 1991.
- 12) Muse, Daniel; *Solving the Documentation Dilemma*; Quality Progress, U.S.A., enero; 1997, 70-73 pp.
- 13) *Norma Internacional ISO 8402*:1994.
- 14) *Norma Internacional ISO 9000-1*: 1994.
- 15) *Norma Internacional ISO 9001*: 1994.
- 16) *Norma Internacional ISO 9002*: 1994.
- 17) *Norma Internacional ISO 9003*: 1994.
- 18) *Norma Internacional ISO 9004-1*: 1994.
- 19) *Norma Internacional ISO 9004-4*: 1993.
- 20) *Norma Internacional Preliminar ISO/DIS 9004-5*.
- 21) *Norma Internacional Preliminar ISO/DIS 10013*.
- 22) *Propuestas de modificaciones a las cGMP Farmacéuticas (parte 2)*; Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 28 No.2, mar-abr; México, 1997, 34-35 pp.
- 23) *Review of New FDA Guidance on Scale-Up and Postapproval Changes*; Pharmaceutical Engineering, U.S.A.; mayo/junio, 1996; 30-33 pp.
- 24) Stoker, James & Kieffer, Robert G.; *Efectividad y eficiencia QA/QC*; Pharmaceutical Technology, Vol. 1 No. 4, oct-dic; México, 1997; 22-26 pp.

MEMORIAS:

25) *Aplicación de las Normas Nacionales e Internacionales en los Sistemas de Documentación para la Industria Farmacéutica*; México, 1996.⊗

26) Chiñas, Deyanira; *BPM's de la Industria Farmacéutica*, México, 1996.

27) Chiñas, Deyanira; *Seminario de Buenas Prácticas de Laboratorio*, México, 1997.

28) Diplomado en BPM's; *Módulo IV: Control de Cambios, Desviaciones y Mejora Continua*; México, 1997.⊗

29) *Normalización y Regulación Sanitaria Nacional*; México, 1996.⊗

30) PROMECO; *Programa de Inducción en BPM's*, México, 1997.

31) Leyva Consultores S.C.; *Documentación e Implementación de un Sistema de Calidad ISO 9000*; México, 1995.

32) *Sistema de Documentación para Plantas Farmacéuticas*, México; 1995.⊗

⊗ Obtenidas en el Centro de Información Farmacéutica (CINFAR) de la Asociación Farmacéutica Mexicana (AFM), Adolfo Prieto 1649-601; C.P. 03100, México, D.F.; tel. 524 09 93.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA