



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD Y BUENAS  
PRACTICAS DE LABORATORIO EN UN  
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD  
EN UNA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

**M E M O R I A**  
**DE DESEMPEÑO PROFESIONAL**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
**MARTHA ELENA HIRATA POLANCO**

ASESOR: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

CUAUTITLAN. MEXICO. EDO DE MEXICO

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

270099



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.

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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



Departamento de

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

La Memoria de Desempeño Profesional: "Aseguramiento de la calidad y buenas prácticas de laboratorio en un laboratorio de control de calidad en una industria farmacéutica".

que presenta la pasante Martha Elena Hirata Polanco  
con número de cuenta: 7706596-2 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx, a 05 de Octubre de 1998

PRESIDENTE Lic. Ana Cecilia Rangel Cuenca

VOCAL Dra. Raquel López Arellano

SECRETARIO Q.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera

PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Enrique Amador González

SEGUNDO SUPLENTE Q.B.P. Martha E. García Corrales

A mis Padres:

Gral. de Brigada I. I. Pedro Héctor Hirata Vaquera.  
Sra. Guadalupe Polanco de Hirata.

Con cariño y respeto, por el amor,  
la enseñanza, educación y apoyo  
que siempre me han brindado y por  
ese constante espíritu de  
superación que siempre han  
mostrado

Que Dios los Bendiga.

A mis Hermanos:

Guadalupe Elsa  
Pedro Héctor  
Lilia Virginia  
Andrés

Por su cariño, ayuda y apoyo.  
Y por ser como son.

A mis Sobrinos:

Hiroshi  
Ileana del Carmen  
Pedro Alfonso

Con agradecimiento a la Industria  
donde fue posible realizarme  
como profesionista.

Con reconocimiento especial a:  
Dra. Raquel López Arellano.  
Por su ayuda y su acertada  
asesoría durante la realización de  
este trabajo.

A mi Honorable Jurado:  
Por la colaboración prestada para  
la culminación de este trabajo.

A mis Maestros.

A la Universidad Nacional  
Autónoma de México.  
En Especial a la Facultad de  
Estudios Superiores Cuautitlán  
que me formó como profesionista.

A mis Amigos y Compañeros.

GRACIAS

# TABLA DE CONTENIDO

	Desempeño Profesional.
1.	Objetivos.
2.	Introducción.
3.	Antecedentes.
3.1	Definiciones y conceptos:
3.1.1	De aseguramiento de la calidad.
3.1.2	Buenas prácticas de laboratorio (GLP's).
3.2	Origen del establecimiento de estas normas.
3.3	Agencias reguladoras (nacionales e internacionales)
3.3.1	S.S.A.
3.3.2	F.D.A.
3.3.3	E.P.A.
3.3.4	J.M.H.W.
3.3.5	J.M.I.T.I.
3.3.6	J.M.A.F.F
3.3.7	O.E.C.D.
3.4.	Normas nacionales y guías.
3.5	Normas internacionales y su armonización.
3.6	Herramientas estadísticas.
3.6.1	Estadística elemental.
3.6.2	Muestreo
3.6.2.1	Diferencias entre productos.
3.6.2.2	Tipos de muestreo.
3.6.2.3	Clasificación de los defectos.
3.6.2.4	Clasificación de las unidades defectuosas.
3.6.2.5	Porcentaje de unidades defectuosas.
3.6.2.6	Nivel aceptable de calidad (NAC).
3.6.2.7	Criterios de muestreo.
3.6.2.8	Determinación de la aceptabilidad.
3.6.2.9	Muestreo de productos que no se producen por unidades

- 3.6.3 Validación.
- 4. Implementación de un programa de aseguramiento de la calidad en una industria farmacéutica.
  - 4.1 Antecedentes de un programa de aseguramiento de la calidad.
  - 4.2 Desarrollo del programa de aseguramiento de la calidad.
    - 4.2.1 Bases para el desarrollo del programa de aseguramiento de la calidad.
      - 4.2.1.1 Costos de la calidad.
      - 4.2.1.2 Designación del responsable de calidad.
      - 4.2.1.3 Aceptación del programa de aseguramiento de la calidad.
      - 4.2.1.4 Creación del grupo de trabajo.
      - 4.2.1.5 Costos y beneficios.
      - 4.2.1.6 Organización recomendada.
    - 4.3 Aseguramiento de la calidad en la administración de un laboratorio.
- 5. Implementación de buenas prácticas de laboratorio en un laboratorio de control de calidad en una industria farmacéutica.
- 6. Implementación de un sistema de manejo de información para un laboratorio de control de calidad (LIMS).
- 7. Comentarios personales.
- 8. Conclusiones.
- 9. Glosario
- 10. Bibliografía.

## **TABLA DE FIGURAS.**

Figura 1. Relación cliente-proveedor.

Figura 2. Organización recomendada para una empresa.

Figura 3. Organización recomendada para un departamento de operaciones de la calidad.

## **ANEXO.**

Tabla 1 Normas Internacionales y su Armonización

## DESEMPEÑO PROFESIONAL.

El siguiente trabajo se realizó en los Laboratorios Farmacéuticos Hoechst Marion Roussel por un periodo de casi 12 años en donde tuve la oportunidad de desempeñar varios cargos y realicé varias funciones que a continuación esbozaré de manera cronológica.

El 9 de Abril de 1986 ingresé a la compañía cuya razón social era Grupo Roussel S.A de C.V. como Química Analista del área de Control Químico del Departamento de Control de Calidad, realizando análisis de productos Semiterminados y Materias Primas Farmacéuticas por diversas metodologías analíticas como: gravimétricas, volumétricas, espectrofotométricas UV/VIS IR, Absorción Atómica y cromatografía en capa fina y papel de acuerdo a Normas Internas o Farmacopea Nacional, USP, Farmacopea Francesa o Farmacopea Europea.

En Febrero de 1987 desempeñe el cargo de Inspectora de Planta, realizando la Inspección del Control en Proceso en las áreas de Fabricación de Productos Sólidos, Suspensiones, Inyectables y Acondicionamiento, así como también las evaluaciones Físicas de dichos productos de acuerdo a Normas Internas.

En Mayo de 1987 de nuevo desempeñe el cargo de Química Analista del área de Control Químico realizando análisis de Materias Primas y Productos Farmacéuticos y Veterinarios, Insecticidas, análisis de aguas residuales en búsqueda de rastros de insecticidas, análisis de alimentos para animales con medicamento veterinario por metodologías gravimétricas, volumétricas, espectrofotométricas UV/VIS IR y Absorción Atómica así como también cromatografía en capa fina, en papel y de líquidos de alta resolución. De acuerdo a Normas Internas o Farmacopea Nacional, USP, Farmacopea Francesa o Farmacopea Europea. Análisis de muestras en estudios de Estabilidad. Realización de verificación de espectrofotómetros UV/VIS, IR y Absorción Atómica. Estandarización de Materias Primas como Estándares Secundarios, inventarios de

reactivos y material. Adecuación de nuevos métodos analíticos. Desarrollo de Métodos Analíticos. Validación de Métodos Analíticos y Elaboración de Procedimientos Estándares de Operación.

En Marzo de 1993 desempeñe el cargo de Supervisora del área de Control Físicoquímico realizando la supervisión de los análisis efectuados, realizados en el área. Planeación del trabajo de acuerdo a las necesidades de los programas del Departamento de Planeación y Logística. Verificación de cálculos realizados por los químicos analistas. Administración de los recursos en cuanto a reactivos y materiales de acuerdo a inventarios internos. Responsable de la elaboración y del cumplimiento del programa de mantenimiento preventivo de los instrumentos en el área. Responsable de la elaboración y del cumplimiento del programa de calibración y verificación de los instrumentos del área. Elaboración del programa de productos en Estudios de Estabilidad Acelerada y seguimiento del mismo. Elaboración de Procedimientos Estándares de Operación concernientes al área. Verificación de la implementación de nuevas técnicas analíticas para nuevos productos. Verificación de la validación de métodos analíticos. Verificación de la rastreabilidad de la información generada en el laboratorio Responsable de la emisión de reportes y certificados generados en el área. Verificación de las condiciones de almacenaje de reactivos y estándares, así como de su existencia y caducidad de los mismos. Responsable de la implementación y de la captura de estructuras y especificaciones de materias primas, productos semiterminados y terminados en el programa de administración de información del laboratorio de Control de Calidad. Verificación del seguimiento de normas GMP's (Buenas Prácticas de Manufactura por sus siglas en inglés) y GLP's (Buenas Prácticas de Laboratorio por sus siglas en inglés). Responsable de la Inducción y Capacitación del personal de nuevo ingreso en el área. Responsable de la aprobación o rechazo del sistema crítico de Agua. Responsable de la aprobación o rechazo de Materias Primas y Productos Semiterminados en el sistema de control de inventarios de la Empresa Responsable de la asignación de Fechas de Caducidad a Materias Primas y Productos Semiterminados en el sistema de control de inventarios de la Empresa

En Enero de 1997 desempeñe el cargo de Supervisora de Control Físicoquímico de la Planta de Fabricación localizada en Coyoacán y Coordinadora de los análisis requeridos para la Planta de Fabricación localizada en San Angel y Verificación de los mismos. Desempeñe el cargo de Auxiliar de Responsable Sanitario de la Planta Coyoacán. Realizando las actividades antes mencionadas así como también las tareas pertinentes al traslado de instrumentación e información a la nueva Planta de Fabricación localizada en Ocoyoacac, Estado de México.

En Diciembre de 1997 fui responsable del traslado final de instrumentación e información del área a la nueva Planta de Fabricación localizada en Ocoyoacac, Estado de México.

## 1. OJETIVO

El presente trabajo tiene los siguientes objetivos:

Generales.

- Dar un panorama a los estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de como se realiza el Aseguramiento de la Calidad en un laboratorio de Control de Calidad en una Industria Farmacéutica.

Particulares:

- Definir las funciones de un laboratorio de control de calidad en la industria farmacéutica.
- Plantear la estrategia de la implementación de un programa de aseguramiento de la calidad en un laboratorio de control de calidad de la industria farmacéutica.
- Proponer las estrategias para asegurar la calidad de los resultados analíticos generados en el laboratorio de control de calidad, a través de la implementación de prácticas adecuadas de laboratorio, con el fin de garantizar la calidad de los productos manufacturados.
- Indicar las ventajas que aportan a la industria farmacéutica la implementación de sistemas de manejo de información del laboratorio en la implementación de las buenas prácticas de laboratorio, con el fin de facilitar las múltiples tareas de un laboratorio de control de calidad, así como garantizar la integridad, veracidad y rastreabilidad (27) de la información generada en un laboratorio de control de calidad

## 2. INTRODUCCIÓN.

La industria farmacéutica opera de forma cada vez más competitiva y sensible en el cuidado de la salud y bajo la influencia de entidades reguladoras. Una parte integral del proceso total de la administración esta en función de las áreas de aseguramiento y control de la calidad y cada una de estas tiene bajo su responsabilidad tareas específicas, estas áreas requieren de personal con experiencia y responsabilidad para cumplir dichas funciones para así asegurar la calidad de los productos fabricados en una industria farmacéutica.

La industria ha tenido un gran éxito en el desarrollo y la introducción de nuevos fármacos y formas farmacéuticas Sin embargo, ha tenido problemas en la implementación de la función de calidad ya que se han reportado los siguientes problemas:

A nivel de clientes externos:

- Quejas de los clientes por fallas del producto en cuanto a eficiencias y seguridad o anomalías en sus características organolépticas.
- Problemas de implementación de buenas prácticas de fabricación actuales (cGMP por sus siglas en inglés) así un ejemplo de esto lo muestra el caso Barr en el que un laboratorio farmacéutico en Estados Unidos en 1993 (11) tuvo problemas de calidad en el laboratorio de control de calidad, la FDA, entidad reguladora en Estados Unidos, cerró dicho laboratorio. Esto centró la atención de toda la industria farmacéutica en las actividades de control de calidad y aseguramiento de la calidad, lo cual provocó la implementación de mejoras en muchos laboratorios.
- Retiros de producto en el mercado, por inconformidad de especificaciones durante la fabricación de producto.

- Citatorios 483 (en Estados Unidos) (6) a los laboratorios farmacéuticos por la FDA y cartas de advertencia que condicionan su funcionamiento.

A nivel de clientes internos:

- Retrasos en la producción debidos a rechazos en alguna etapa de la fabricación , lo cual implica reanálisis y reprocesos que provocan aumento de los costos de producción y disminución de la productividad.
- Rechazos de producto interno lo que implica pérdidas importantes para un laboratorio, haciendo evidente fallas en la función de calidad y en la optimización y validación de los procesos de fabricación.
- Malos entendidos entre los diferentes departamentos de la empresa, afectando esto el entorno en la fabricación de una planta farmacéutica provocando disminución en la productividad de los laboratorios.

Las normas establecidas por las entidades reguladoras en México (22, 25, 26, 27, 28, 36, 37) no son tan específicas para controlar la calidad de los productos farmacéuticos, así cuando se presentan problemas de calidad dependen de su magnitud. Como el caso en la década de los 80's de una industria farmacéutica ahora extinta, la cual llevó al mercado mexicano botellas de suero contaminados. O bien recientemente en 1997 un medicamento uterotónico inyectable que fue retirado inmediatamente del mercado por un problema de contaminación. Actualmente existen la NOM-059-SSA1-1993 (27) y proyectos de Normas Oficiales Mexicanas (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35) enfocadas a las buenas prácticas de fabricación que tienen como objetivo dar los lineamientos para asegurar la calidad de los productos manufacturados, pero a la fecha algunas no han sido autorizadas.

Pensar en este tipo de problemas, en donde se pone en duda la integridad de la empresa donde se elaboran dichos medicamentos, la confianza que el médico o el paciente tienen hacia el producto se pierde, remarcan la importancia del papel del

aseguramiento de la calidad así como también el de control de calidad dentro de la organización.

Con el aparente énfasis de la industria en la calidad, ¿por qué ocurren estas deficiencias en la calidad? Al parecer hay varias razones que interactúan:

- ◆ Pobre definición y comprensión del papel y las responsabilidades de la función aseguramiento de la calidad / control de calidad, incluyendo en algunos casos arreglos organizacionales inapropiados y de realización de reportes.
- ◆ Administración de aseguramiento de la calidad / control de calidad que acepta e implanta en forma inadecuada las responsabilidades indicadas por los organismos reguladores para la aprobación o rechazo de materiales, productos y procedimientos.
- ◆ Personal de aseguramiento de la calidad / control de calidad que carece del conocimiento y las habilidades tanto técnicas como administrativas necesarias para manejar los demandantes y complejos requerimientos de la administración de la calidad farmacéutica.
- ◆ Mala definición de sistemas de verificación para las áreas principales de desempeño de la calidad.
- ◆ Ausencia de objetivos por realizar (tanto a corto como a largo plazo) para las áreas principales de verificación de la calidad, lo cual dificulta ubicar responsabilidad.
- ◆ Ausencia de procedimientos definidos para comunicar avances y para destacar asuntos. En consecuencia, es posible que la gerencia general ignore la situación del cumplimiento de las regulaciones y de la calidad
- ◆ Insuficiencia de líneas de comunicación de la gerencia general para apoyar, dirigir y dar prioridad a actividades de mejoramiento. La función de aseguramiento de la calidad / control de calidad no puede operar con efectividad si se encuentra aislado.

Por estas razones la implementación de programas de calidad, ya sea llevando a cabo buenas prácticas de fabricación (4, 19, 27, 44), en las áreas de operaciones así como también realizando buenas prácticas de laboratorio (7, 12, 46, 56) se hacen necesarias para garantizar la entrega de medicamentos de alta calidad lo cual representará un beneficio para el paciente, un beneficio al fabricante ya que optimiza sus procesos y disminuye en la medida que es posible sus gastos de operación.

Debido a que el mercado global farmacéutico se ha vuelto altamente competitivo (1), solo en fechas recientes, los fabricantes han comenzado a estudiar con más detalle los costos de la calidad para la industria farmacéutica y la existencia de programas para asegurar la calidad son esenciales.

### 3. ANTECEDENTES.

Las industrias comercialmente exitosas, han adoptado la administración de la calidad como su clave para el crecimiento industrial y como su acceso a los mercados internacionales (55). Por ejemplo, Japón ha demostrado que la ruta del éxito económico es la búsqueda de normas de calidad cada vez más altas mediante el continuo establecimiento de nuevos estándares de innovación tecnológica, confiabilidad y desempeño, que lo han hecho el mayor exportador de bienes manufacturados en el mundo.

Cada vez es más evidente y claro que sólo aumentaremos nuestra participación en los mercados de exportación, nacionales y mundiales, si igualamos ese nivel de compromiso y competimos en todos los aspectos de la calidad.

Con los tratados de globalización y con el incremento en el énfasis en la calidad de vida a través del interés del medio ambiente, la salud y la seguridad se hace indispensable la administración y el manejo de nuestros laboratorios de control de calidad de manera adecuada (46, 48). El comercio nacional e internacional son dependientes de los resultados analíticos de un laboratorio de control de calidad ya que la composición química frecuentemente es la base para la definición de la naturaleza de las mercancías y la clasificación de las tarifas arancelarias. Este y otros ejemplos enfatizan la importancia de asegurar la calidad en las determinaciones analíticas.

Otra tendencia importante es la evolución hacia lo que se llama información de la sociedad. La información es ahora reconocida como el cuarto recurso, además del capital, el trabajo y las materias primas, que son la base de una economía dinámica.

La información considerada como un recurso tiene ciertas características que necesita para ser considerada como tal y son.

- Exactitud. La información debe ser exacta, o es inútil. Existe una máxima que dice: "no tener datos es mejor que datos inexactos o pobres, ya que ellos nos pueden llevar a una decisión equivocada, una decisión que es equivocada nunca se toma cuando no hay datos".
- Oportuna. La información debe ser obtenida a tiempo para tomar una decisión correcta, si no es así la información puede ser inútil.
- Costo. La información rara vez es gratuita, pero está debe satisfacer las necesidades del comprador o esta será inútil.
- Pueda ser fácilmente usada, transferida o vendida, sin mayores costos, en estos días en donde son relativamente baratas las telecomunicaciones.

Viendo las anteriores características es fácil ver lo aplicable a nuestros datos analíticos. Los resultados analíticos deben ser exactos, oportunos , tienen un costo, deben satisfacer las necesidades de los usuarios, pueden ser vendidos, pueden ser transferidos de forma barata, otra característica que debe ser considerada es su rastreabilidad.

Basado en lo anterior los datos analíticos como información y el aseguramiento de la calidad de estos datos analíticos es importante (5) ya que:

- Son frecuentemente críticos en el desembolso de grandes cantidades de dinero. La decisión de grandes proyectos esta basada en datos que vienen de un laboratorio.
- Son frecuentemente importantes para la salud publica y la seguridad.
- Son importantes en la evaluación, el monitoreo y protección del medio ambiente.
- Son frecuentemente críticos en la licitación, y hoy en día en la legislación mundial
- Son bastante caros. Los laboratorios de hoy día cuentan con instrumentación y equipo costosos y cuando el precio de algunas cosas se eleva lo concerniente con la calidad también se eleva.

Existen cuatro categorías de gente que se interesa por la calidad de los datos de un laboratorio. Primero, los clientes del laboratorio, esto es, aquellos que usan los datos

del laboratorio, y quienes están interesados en la existencia del laboratorio. Segundo los de afuera quienes evalúan los datos del laboratorio, por ejemplo agencias gubernamentales para verificar la conformidad a las regulaciones, o leyes involucradas en licitaciones. Tercero existe un gerente dentro del laboratorio perteneciente a la organización quien tiene un gran interés en el dinero para operar el laboratorio y quien gasta el mismo de forma juiciosa. Y por último los trabajadores del laboratorio quienes ciertamente tienen un interés de saber que el trabajo que están haciendo es de alta calidad profesional.

## 3.1 Definición y conceptos

### 3.1.1 De aseguramiento de la calidad.

A continuación se definirán algunos términos relacionados con el aseguramiento de la calidad:

**Calidad:** De acuerdo a la norma internacional (45) ISO 8402 "La totalidad de partes y características de un producto o servicio que influyen en su habilidad de satisfacer necesidades declaradas o implícitas". Cabe aclarar que la palabra calidad no se utiliza para definir o expresar excelencia en términos comparativos, ni para evaluaciones cuantitativas en donde se busquen grados o niveles de calidad. Hay una definición de la calidad (5) de un resultado analítico, y es: la calidad de un resultado es equivalente a su exactitud, esto es, el grado al cual el resultado se acerca al valor verdadero de lo medido o determinado. Desafortunadamente el valor verdadero de un analito es raramente conocido. Sin embargo, por analogía con resultados obtenidos con materiales de composición conocida nosotros podemos al menos estimar la exactitud de un resultado desconocido. La exactitud se define como el grado al cual el resultado se acerca al valor verdadero si la diferencia es debida a un error sistemático (bias) o error aleatorio.

**Control de calidad:** Es un sistema planeado de actividades cuyo propósito es controlar la calidad de un producto o servicio. El control de calidad tiene como finalidad asegurar la estabilidad de la calidad de la producción a un nivel fijo que esta definido por las especificaciones previamente establecidas, dentro de un entorno de política de calidad previamente definida por la empresa, siguiendo a la vez el ajuste y la dispersión del proceso de fabricación. Con relación a este fin se realizan ajustes del proceso en función de los resultados obtenidos a través de muestras que son evaluadas durante el proceso ó de evaluaciones de lote a lote de una fabricación (3). El objetivo de control de calidad es mantener un proceso de medición en un estado

deseado de estabilidad y reproducibilidad, comparable con un proceso industrial, en donde los objetos producidos son datos. Una vez establecido, se define la precisión y cualquier error sistemático puede ser identificado, eliminado o compensado. Y si la calidad la hemos definido como la exactitud, entonces el control de calidad debe relacionarse con el control de la exactitud. Y todas aquellas operaciones cuyo objetivo es asegurar que los datos generados por el laboratorio son de exactitud conocida con un cierto grado de probabilidad. La clase de operaciones a la que nos referimos son aquellas generalmente aplicadas como buenas prácticas de laboratorio como son: instrumentos calibrados, personal calificado, uso de reactivos puros, uso de estándares y materiales de referencia, etc.

El sistema consiste de todas aquellas cosas que pueden tener impacto en el resultado analítico. Al referimos a un grado de probabilidad damos por hecho que todas las mediciones están sujetas a errores, y el objetivo de control de calidad no es eliminar pero si minimizar errores que existen en las mediciones o mejor dicho para estimar esta medición.

Una vez realizada la medición es importante que informe los resultados de los niveles de calidad obtenidos a sus superiores para que a su vez dictaminen si el proceso de fabricación esta o no dentro de las especificaciones preestablecidas.

**Aseguramiento de la calidad:** Un sistema planeado de actividades diseñadas para asegurar o demostrar que los programas de control de calidad son efectivos. El aseguramiento de la calidad depende totalmente de la documentación. Para un laboratorio son todas aquellas operaciones emprendidas para alcanzar los siguientes objetivos de documentación.

- Que los procedimientos de control de calidad sean efectivamente implementados en el laboratorio de aseguramiento de la calidad.
- Asegurar que el registro de los datos es acabo
- Facilitar la rastreabilidad de un resultado analíticos.
- Asegurar que han sido tomadas precauciones razonables para proteger los datos crudos o brutos contra perdidas, daños, robo o modificación.

El control de calidad es un aspecto del aseguramiento de la calidad quizá el más importante pero no el único. Este es el punto de confusión y muchas veces la necesidad del aseguramiento de la calidad no es percibida como algo importante y frecuentemente es ignorada.

El aseguramiento de la calidad tiene el propósito de proveer al fabricante o al usuario del producto o servicio la garantía de que este se encuentra definido con los estándares de calidad y dentro de un nivel de confianza establecido.

**Valoración de la calidad:** Un sistema general de actividades cuyo propósito es proveer garantía de que los trabajos de control de calidad en general han sido hechos efectivamente.

**Calificación:** Es la evaluación de las características de los elementos del proceso.

**Calibración:** Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondiente a un patrón de referencia.

### 3.1.2 Buenas prácticas de laboratorio (GLP's)

Las buenas prácticas de laboratorio son normas directrices que describen el entorno mínimo para la realización de los estudios no clínicos, puede decirse que además son sistemas y condiciones de trabajo bajo los cuales los estudios se planifican, realizan, controlan, registran y presentan (7, 8, 12, 19, 46, 50, 56).

Fueron emitidas inicialmente por la FDA a petición de una demanda realizada por la industria farmacéutica en 1976 y revisadas en 1987. Originalmente se pensaron para estudios toxicológico, actualmente aplica a una gran variedad de laboratorios de investigación y desarrollo de nuevos productos, así como también para los laboratorios de control de calidad. La EPA emitió unas normas GLP's enfocadas particularmente a estudios ambientales en 1980 (56).

Otras instituciones han emitidos sus GLP's como la OECD, (Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico por sus siglas en inglés), la JMHW (Ministerio de Salud y Bienestar Japonés por sus siglas en inglés), la JMITI, (Ministerio de Comercio Internacional e Industria Japonés por sus siglas en inglés) y JMAFF (Ministerio de Agricultura, Silvicultura y Pesca Japonés por sus siglas en inglés) (6).

A continuación se desglosarán de forma esquemática los apartados que incluyen la GLP's de acuerdo a FDA, del CFR parte 58. (12)

#### **Subparte A - Provisiones Generales.**

- 58.1 Alcance.
- 58.3 Definición de términos
- 58.10 Aplicabilidad a estudios realizados bajo contrato y centros de investigación
- 58 15 Inspección de instalaciones de laboratorios.

## **Subparte B - Organización y Personal**

- 58.29 Personal
- 58.30 Administración del laboratorio.
- 58.31 Director del estudio.
- 58.35 Unidad de aseguramiento de la calidad.

## **Subparte C - Instalaciones.**

- 58.41 Generalidades.
- 58.43 Instalaciones para el cuidado de animales.
- 58.45 Instalaciones para el mantenimiento de animales.
- 58.47 Instalaciones para pruebas y controles de artículos.
- 58.49 Areas de operación del laboratorio.
- 58.51 Instalaciones para almacenaje de documentación y artículos de laboratorio necesarios.

## **Subparte D - Equipo.**

- 58.61 Diseño apropiado de equipo.
- 58.63 Mantenimiento y calibración de equipo.

## **Subparte E - Operaciones e instalaciones del laboratorio.**

- 58.81 Procedimientos normalizados de operación.
- 58.83 Reactivos y soluciones.
- 58.90 Cuidado de animales

## **Subparte F - Artículos de control y prueba.**

- 58.105 Caracterización de artículos de control y prueba
- 58.107 Manejo de artículos de control y prueba.
- 58.113 Mezclas de artículos con acarreadores.

## **Subparte G - Protocolos y conducta en estudios de laboratorio no clínicos.**

- 58.120 Protocolos

58.130 Conducta en estudios de laboratorio no clínicos.

### **Subparte H e I (Reservadas)**

#### **Subparte J - Registros y reportes.**

- 58.185 Reporte de resultados de estudios no clínicos.
- 58.190 Almacenamiento y recuperación de registros y datos.
- 58.195 Retención de registros.

#### **Subparte K - Descalificación de laboratorios de prueba.**

- 58.200 Propósito.
- 58.202 Razones para descalificaciones.
- 58.204 Notificación y oportunidad de escuchar las razones de descalificación.
- 58 206 Orden final de descalificación
- 58.210 Acciones sobre descalificación.
- 58.213 Revelación pública de información considerando la descalificación.
- 58.215 Acciones adicionales o alternativas a la descalificación.
- 58.217 Suspensión o terminación de un laboratorio por un promotor
- 58 219 Reintegración de un laboratorio descalificado.

Las GLP's no son normas que regulen la parte científica de los ensayos, sino que son las exigencias generales a seguir respecto a la calidad de los mismos (46).

### **3.2 Origen del establecimiento de estas normas.**

La fabricación y control de medicamentos ha sido desde su inicio una de las grandes preocupaciones del hombre y por ello las administraciones públicas sintieron muy pronto la necesidad de legislar normas que vigilaran su calidad, eficacia e inocuidad.

En Estados Unidos los laboratorios fabricantes someten ante la FDA los reportes de estudios realizados, que muestran su efectividad y su seguridad en solicitudes de comercialización para: alimentos, aditivos de color, investigación de nuevos fármacos, nuevos fármacos para uso animal, productos biológicos etc. Los científicos de la FDA después de revisar los estudios evalúan la seguridad de los estudios para determinar si estos soportan la conclusión de que los productos pueden ser o no usados y comercializados. La suposición de que algunos estudios fueran erróneos incremento en la agencia las revisiones de estos, en especial a los sometidos por un fabricante farmacéutico mayor, los cuales apoyaban a dos importantes productos terapéuticos (56). Los científicos que revisaron observaron datos inconsistentes y evidencia de prácticas de laboratorio inaceptables. La FDA requirió una "inspección por causa" a estos laboratorios fabricantes para determinar la causa y extensión de las discrepancias. Una "inspección por causa" es llevada a cabo por la agencia cuando sospecha de un problema con algún producto regulado por la misma.

En Julio 10 de 1975 el comisionado de alimentos y fármacos, Dr. Alexander M Schmidt, reportó resultados preliminares de las investigaciones realizadas por la agencia ante el Senado, los hallazgos en defectos de diseño, conducta y reportes de estudios en animales fueron sobresalientes. Las "inspecciones por causa" fueron realizadas a varios laboratorios y revelaron problemas similares en todos ellos. La naturaleza y alcance de estos hallazgos en estas inspecciones elevo las preguntas acerca de la validez de los estudios sometidos a la agencia.

Las deficiencias observadas en estas inspecciones fueron resumidas en el preámbulo de la propuesta de las regulaciones de buenas prácticas de laboratorio y son las siguientes (46):

1. Los experimentos fueron pobremente concebidos, descuidadamente ejecutados o incorrectamente analizados o reportados.
2. El personal técnico fue inconsciente de la importancia de apegarse al protocolo, la exactitud en las observaciones, la exactitud de la administración de las sustancias de referencia y la exactitud en el mantenimiento del reporte y transcripción de los registros.
3. La dirección del laboratorio no aseguro una revisión periódica de los datos por parte del personal.
4. Los estudios fueron diferentes a los diseños de los protocolos lo que no permitió la evaluación de todos los datos disponibles.
5. Aseguramiento no pudo dar evidencia de la calificación científica y adecuado entrenamiento del personal involucrado en los estudios de investigación.
6. Aplicación inadecuada de técnicas de laboratorio y manejo de animales de laboratorio y procedimientos de manejo de datos
7. Los laboratorios fallaron en el adecuado monitoreo de los estudios realizados en parte o completamente por laboratorios terceros contratados.
8. Los laboratorios fabricantes fallaron en verificar la exactitud y totalidad de los datos científicos en reportes de estudios de laboratorios no clínicos en una manera sistemática antes de someterlos a la FDA.

Los problemas fueron tan severos en los laboratorios Industrial Bio-Test (IBT) y Biometric Testing Inc que ambos laboratorios fueron cesados para realizar estudios preclínicos. IBT había sido uno de los más grandes laboratorios de pruebas en los Estados Unidos, con cientos de sus estudios que sirvieron para soportar la seguridad de los fármacos, pesticidas y aditivos alimenticios. La FDA y la EPA empezaron a revisar todos los compuestos que confiaron a IBT y Biometric Testing Inc. para

estudios de soporte de seguridad. Las agencias encontraron mediante auditorias, para la EPA que el 75% de los estudios eran inválidos y para la FDA el 36% (6, 55).

La conclusión de que muchos estudios en los cuales la seguridad de los productos regulados había sido basada pudieran ser inválidas fue alarmante para la FDA, la EPA, el Congreso, el público y las industrias.

Otro caso bastante escandaloso es el de Laboratorios Barr, en donde nuevamente se encuentran una serie de anomalías que obligan a la FDA, a cerrar dicho laboratorio ya que se presentó información generada, (por el laboratorio de control de calidad, el área de producción y otras áreas involucradas), inconsistente en cuanto al manejo de: estándares de referencia; resultados del laboratorio fuera de especificaciones; documentación; reanálisis; remuestreos; liberación de producto; validación de métodos; criterios de validación; validación de limpieza (11).

Lo anterior hace notar la utilidad de la implementación de buenas prácticas de laboratorio así como buenas prácticas de fabricación en una industria farmacéutica.

### **3.3 Agencias reguladoras (nacionales e internacionales)**

Las administraciones públicas de los gobiernos a través de agencias específicas han emitido normas que regulan la elaboración, calidad, eficacia e inocuidad de los medicamentos; así como también la vigilancia del cumplimiento de estas normas a través principalmente de inspecciones, de instalaciones o producto. A continuación se presentan aquellas que tienen injerencia en la industria farmacéutica.

#### **3.3.1 SSA. Nacionales. (Secretaría Salud y Asistencia por sus siglas en español) (22, 36, 37).**

Una de las garantías que establece la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos es el derecho de los individuos a la protección de la salud.

Para hacer creciente y efectivo este derecho se han desarrollado instrumentos legales y administrativos. La SSA como dependencia del Poder Ejecutivo Federal, tiene a su cargo el desempeño de las atribuciones y facultades que le confieren la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, la Ley General de Salud y otras leyes, así como los reglamentos, decretos, acuerdos y órdenes del Presidente de la República.

Su misión es ofrecer a la población la garantía de que los productos que usa y consume cumple con las disposiciones sanitarias, a través de la vigilancia y el control sanitario de establecimientos y productos relacionados con los alimentos, bebidas no alcohólicas, bebidas alcohólicas, medicamentos, tabaco, aseo, limpieza, perfumería y belleza, así como sus materias primas y aditivos; inducir en el mejoramiento sistemático de la calidad sanitaria a través de acciones de fomento sanitario, y atender y orientar al usuario lo mejor posible en la realización de trámites con apego a las disposiciones, en el ámbito del comercio nacional e internacional

La visión de la SSA como responsable de promover la mejora de las condiciones sanitarias de los productos y establecimientos donde se producen bienes y servicios, es contribuir al mejoramiento de las condiciones de higiene, para así abatir la incidencia de enfermedades por el uso o consumo de cualquiera de los productos bajo su competencia, a través de la actualización y difusión de la normatividad, la ampliación de la cobertura, el mejoramiento de los sistemas de vigilancia sanitaria y el fomento de una nueva cultura sanitaria por parte de los productores. Con la misma finalidad de prevención a la salud, esta unidad administrativa deberá ofrecer a los usuarios de los servicios, atención de calidad, calidez y transparencia en la tramitación de los asuntos que requieran, promoviendo prácticas sanitarias en los bienes y servicios.

Los derechos y obligaciones para productores, comercializadores y prestadores de servicios que favorecen el cumplimiento de la misión y visión, se encuentran establecidos en la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la salud y en las Normas Oficiales Mexicanas.

### **3.3.2 FDA. Norteamericana (Food & Drug Administration por sus siglas en inglés).**

En Estados Unidos de Norteamérica la FDA (7) es la agencia de salud pública, es una institución gubernamental encargada de proteger a los consumidores americanos que regula y supervisa todo lo que la población de este país consume en lo que respecta a: alimentos, medicamentos y servicios médicos en relación a su seguridad y efectividad, tanto de las materias primas como de todos los aditivos así como producto terminado; comprende además la aprobación de venta de nuevos productos después de la verificación de la información entregada por los fabricantes de dichos productos; el correcto etiquetado de los mismos, emisión de radiación en productos como hornos de microondas; alimentación y medicamentos para animales; etc.

Si la FDA en sus revisiones encuentra que una compañía ha incurrido en violación a sus leyes entonces la agencia solicita al fabricante corrija la violación de forma

voluntaria e inmediata, mediante citatorios 483 y cartas de advertencia que condicionan el funcionamiento de la compañía y/o la recolección completa del producto del mercado es llevada a cabo como una medida rápida y efectiva para proteger al público en general de un producto inseguro.

A través del Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos y diversas normas relacionadas a la salud pública como las publicadas en el CFR (Code Federal Regulations por sus siglas en inglés) Código Federal de Regulaciones, este último es una colección de normas generales y permanentes publicado en el Registro Federal por los Departamentos y Agencias Ejecutivas del gobierno federal, está comprendido de 50 títulos, cada título a su vez está dividido en partes, y éstas en subpartes, cada volumen del CFR es revisado cada año, y las guías emitidas por la FDA, es como esta agencia realiza sus funciones.

Debido a su reputación de ser muy estricta, funciona como líder de las agencias hermanas en los gobiernos de muchos países del Atlántico y del Pacífico

### **3.3.3 EPA Norteamericana (7) (Environmental protection agency por sus siglas en inglés).**

Esta agencia regula pesticidas y químicos industriales a través del acta de control de substancias tóxicas y del acta federal de rodenticidas, insecticidas y fungicidas

### **3.3.4. JMHW Japonesa (Ministry of Health and Welfare por sus siglas en inglés) (7).**

Este es el ministerio de salud y bienestar japonés que es equivalente a la FDA, verifica al cumplimiento de las GLP's para estudios de seguridad noclínicos que soportan la aplicación a la manufactura o la importación de fármacos o nuevos fármacos. En Japón los fármacos, medicamentos, cosméticos así como los servicios médicos están regulados por la ley de insumos farmacéuticos.

**3.3.5. JMITI Japonesa (7) (Ministry of International trade and industry por sus siglas en inglés).**

Este es el ministerio de comercio internacional e industria japonés que verifica el cumplimiento de las GLP's para estudios de seguridad de químicos industriales. Quienes están regulados por la ley de control de nuevas sustancias químicas.

**3.3.6 JMAFF Japonesa (7) (Ministry of agriculture, fisheries and forestry por sus siglas en inglés).**

Este es el ministerio de agricultura, silvicultura y pesca japonés, quien verifica el cumplimiento de las GLP's para productos agrícolas, de pesca y de silvicultura.

**3.3.7 OECD Europea (7) (Organization for economic cooperation and development por sus siglas en inglés).**

Esta no es una agencia reguladora pero es una organización cooperativa formada por 24 países para promover un bienestar económico y social. Esta coordinada por las políticas nacionales de cada país Esta organización emitió una guía GLP's.

### 3.4 Normas nacionales y guías.

Podemos mencionar como pilar para la legislación de los laboratorios farmacéuticos la ley general de salud, la cual marcan los requerimientos mínimos en instalaciones, personal, manejo de materiales, personal, etc., las normas oficiales mexicanas (NOM), los proyectos de norma oficial mexicana y las guías editadas por el CIPAM, cuya intención es dar lineamientos generales las cuales nos dicen el que se debe hacer pero no el como y queda a juicio del laboratorio farmacéutico implementarlos de la mejor manera que a el le convenga (47, 48).

A continuación se mencionan las legislaciones que rigen a los laboratorios farmacéuticos mexicanos:

- ◆ Ley general de salud, publicada el 7 de Mayo de 1997 (22).
- ◆ Reglamento de insumos para la salud, publicado el 4 de Febrero de 1998 (36).
- ◆ Reglamento de la ley general de salud en materia de control sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios, publicado el 18 de Enero de 1988 (37).
- ◆ Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-1993, que instituye el procedimiento por el cual se revisará, actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, publicada el 17 de Junio de 1994 (25).
- ◆ Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, estabilidad de medicamentos, publicada el 8 de Marzo de 1996 (28)
- ◆ Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, publicada el 31 de Julio de 1998 (27)
- ◆ Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-055-SSA1-1993, que establece los criterios sanitarios básicos de la información requerida en las hojas de

seguridad para sustancias o productos químicos. Publicada el 13 de Septiembre de 1994 (26).

- ◆ Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1994, etiquetado de medicamentos, publicado el 19 Diciembre de 1994 (30).
- ◆ Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-101-SSA1-1994, que establece los requisitos mínimos para la calibración de instrumentos que utilizan en el laboratorio de control de calidad de la industria químico-farmacéutica, publicada el 27 de Marzo de 1995 (32).
- ◆ Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-102-SSA1-1994, que establece los requisitos para el registro de resultados analíticos del laboratorio de control de calidad de la industria químico-farmacéutica, publicada el 29 de Marzo de 1995 (33).
- ◆ Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-103-SSA1-1994, registros de control de uso de instrumentos y equipo de control calidad para la industria químico-farmacéutica, publicada el 29 de Marzo de 1995 (34).
- ◆ Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-104-SSA1-1994, que establece el manejo de sustancias químicas de referencia, publicada el 30 de Marzo de 1995 (35).
- ◆ Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-100-SSA1-1994, que establece las especificaciones del laboratorio de control de calidad para la industria químico-farmacéutica, publicada el 26 de Julio de 1995 (31).
- ◆ Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-060-SSA1-1994, regulación sanitaria para establecimientos de la industria químico-farmacéutica, publicada el 24 de Mayo de 1995 (29).
- ◆ Guía de CIPAM de auditorías técnicas en la industria farmacéutica, publicada en 1997 (14).
- ◆ Guía de CIPAM de procedimientos adecuados de laboratorio analítico, publicada en 1988, 1989 (16).
- ◆ Guía de CIPAM de procedimientos adecuados de limpieza de material analítico, publicada en 1991 (17).

### 3.5 Normas internacionales y su armonización.

Podemos mencionar que las diferentes instituciones internacionales están realizando esfuerzos por armonizar sus GLP's, los tratados de globalización comercial orillan en gran parte a esta homologación (7).

Las GLP's se relacionan entre si, sin embargo no son exactamente las mismas para los distintos países, aunque en su contenido todas se asemejan. Lo que esta sucediendo es lógico, ya que debe haber un grado máximo de uniformidad entre todas ellas, de lo contrario nos encontraríamos con tener que repetir los mismos ensayos en diferentes países, cosa que sería contraria precisamente a uno de los objetivos básicos de las GLP's y que es el reconocimiento mutuo de los ensayos entre los diferentes países.

En primera instancia el lenguaje debe ser homologado ya que existen diferencias que pueden considerarse mínimas en algunos casos pero que pudieran tener un efecto trascendental en la comprensión para un determinado trabajo.

Debe definirse la forma de presentar la evidencia documentada, es decir los requerimientos, de que los estudios, se han realizado siguiendo normas GLP's para someterse a diferentes agencias reguladoras.

Existen diferencias en el punto que se refiere a las penalizaciones por el no cumplimiento con las normas GLP's.

Existen algunos puntos relevantes entre las diferentes GLP's y son:

- ⇒ Las GLP's para la JMAFF requiere que el laboratorio sea certificado.
- ⇒ Las GLP's para la EPA tienen un requerimiento específico para el texto de la declaración de conformidad de las GLP's. Existen diferencias en quién

debe firmar la declaración de conformidad con las GLP con respecto a otras agencias.

- ⇒ Las GLP's para la EPA requieren que las fechas de inicio y terminación del experimento estén documentadas en el protocolo y el reporte.
- ⇒ Las GLP's para la JMAFF, MITI y OECD requieren que la gerencia desempeñe algunas funciones que para otras GLP's son asignadas al director del estudio y la unidad de aseguramiento de la calidad.
- ⇒ Las GLP's para la JMAFF no requiere una declaración de aseguramiento de la calidad por parte de la unidad de aseguramiento de la calidad en el reporte final.
- ⇒ Las GLP's de la MITI y la MHW requieren que la unidad de aseguramiento de la calidad mantenga todos los procedimientos normalizados de operación. (SOP's por sus siglas en inglés).
- ⇒ Las GLP's de la OECD están deficientes de un lenguaje explícito y detallado para muchas actividades que también se encuentran en las GLP's de la FDA y la EPA.
- ⇒ El contenido específico de los protocolos y los reportes finales son diferentes entre las diferentes GLP's.
- ⇒ La EPA exenta ciertas clases de estudios de Caracterización física y química de varios requerimientos GLP's.
- ⇒ Existen diferencias entre el tiempo de almacenaje de los registros, muestras y especímenes entre las diferentes GLP's.
- ⇒ Las GLP's mencionada excepto las emitidas por la OECD, son de carácter obligatorio en concordancia con las legislaciones específicas para cada país.

Lo anterior hace parecer que la armonización de las GLP's no es muy exitosa, pero en realidad esta se va dando. Las diferencias de regulaciones en cada país y las diferentes culturas pudiera ser la razón de estas diferencias, sin embargo esto no ha sido un obstáculo.

### 3.6 Herramientas Estadísticas.

Hemos definido anteriormente control de calidad en términos de las operaciones necesarias para estimar la exactitud de un resultado analítico, que es el grado al cual el resultado de la medición se acerca al valor verdadero de la que se ha medido. Podemos definir la exactitud como el inverso de un error (5, 21, 24, 46, 50).

Los errores pueden clasificarse en cuatro categorías: errores humanos , errores crasos, errores sistemáticos (bias), y errores aleatorios.

**Los errores humanos** son los más insidiosos, ocurren al azar, y pueden ser pequeños o grandes. Como ejemplos tenemos: pérdida de lectura de instrumentos y equipos, transposición de dígitos cuando los datos son registrados o transferidos de un pedazo de papel a otro. Comprensión incorrecta de los métodos analíticos, introducción incorrecta de datos a una computadora o calculadora, etc. Errar es humano, según dice un proverbio, y en los laboratorios los humanos trabajan por lo que los errores o fallas se presentaran. De hecho muchos laboratorios están tendiendo a la automatización con la finalidad de minimizar la cantidad de humanos que puedan cometer errores, pero recordemos que la automatización así como las computadoras ejecutaran instrucciones que los humanos han diseñado y si estas son correctas su desempeño será satisfactorio. Los errores humanos son imposibles de controlar y corregir, sin embargo existen técnicas para identificar individuos con inclinaciones a cometer errores, los cuales más adelante se revisaran.

**Los errores crasos** se describen con facilidad; pueden definirse como errores tan grandes que no queda alternativa más que abandonar el experimento y empezar de nuevo. Como ejemplo se podría incluir la avería total de un instrumento, la caída o el derramamiento accidental de una muestra muy importante, o descubrir durante el desarrollo de un experimento que un reactivo que se suponía puro, en realidad estaba contaminado. Esta clase de errores normalmente se reconocen con mucha facilidad.

**Los errores debido a bias** son siempre sistemáticos se caracterizan por presentar una tendencia ya sea positiva o negativa. Los errores bias pueden ser constantes, por ejemplo, los blancos de reactivos para espectrofotometría, incorrecta calibración de instrumentos, extracciones con eficiencia menor al 100 %. Afortunadamente los errores bias, pueden ser generalmente identificados por una apropiada validación de la técnica analítica.

**Los errores aleatorios** no pueden ser eliminados ni pueden, muchas veces ser precisados, algunas veces son considerados errores humanos. Estos son solo evidentes cuando se hacen repetidas mediciones, no hay una tendencia en los resultados. La razón de su variabilidad es que no están sujetos a control consciente por el que efectúa la medida. Por ejemplo: paralaje en las marcas de lecturas de calibración por un equipo o instrumento, ruido en la respuesta del instrumento, variación en el tiempo de secado, ebullición, errores de manipulación de la muestra, desviaciones menores de homogeneidad en las muestras, o soluciones que no son bien mezcladas. Hay dos características de los errores aleatorios, pueden ser positivos o negativos. Es por estas dos razones que pueden estar distribuidos y pueden ser medidos y evaluados. Así aunque los errores aleatorios no pueden ser eliminados o controlados, su efecto puede ser estimado y usado para cuantificar nuestra confianza en la exactitud de los resultados.

Lo anterior hace evidente la necesidad del uso de técnicas estadísticas matemáticas. Un sistema analítico el cual produce resultados y puede predecir su variabilidad, se dice que esta en control estadístico. Las dos tareas de control de calidad son controlar, monitorear, y estimar la variabilidad en los datos analíticos, y así eliminar el efecto bias (y humanos si es posible)

### 3.6.1 Estadística elemental.

Mencionaremos solamente los conceptos estadísticos más empleados en los laboratorios de control de calidad que aunque conocidos, no por ello deben dejarse de recordarse:

- **Probabilidad.** Es la relación numérica de que un suceso A ocurra dentro del total de situaciones, esta no nos da la certeza de que el suceso en realidad pase sino nos indica la posibilidad de que este suceda, y la podemos expresar en la siguiente relación matemática:

$$p(A) = nA/N$$

donde  $nA$  es el número de veces que A se encuentra dentro del conjunto de N, podemos decir de manera simple que es la frecuencia esperada en una gran serie de datos.

- **Población.** Conjunto de eventos o sucesos que se esta evaluando.

- **Muestra.** Pequeña porción del universo o población

- **Muestra representativa.** Pequeña porción de la población que ha sido seleccionada al azar, es decir esta muestra es tomada de tal modo que todos los miembros de la población tienen la misma posibilidad de ser incluidos

- **Frecuencia.** Repetición de un suceso o evento (resultado de una prueba analítica).

- **Distribución de frecuencia.** Representación gráfica en un sistema de coordenadas con los valores obtenidos en abcisas y su frecuencia en ordenadas

- **Media o promedio aritmético.** Esta es una medida de la tendencia central y se representa en la siguiente relación matemática:

$$\bar{X} = (\sum X_i) / n$$

donde  $\bar{X}$  es la media,  $\sum X_i$  es la suma de todos los valores obtenidos  $X_i$  y  $n$  es el número de valores realizados o considerados.

- **Desviación estándar.** Esta es una medida de dispersión de nuestros valores obtenidos y se expresa en la siguiente relación matemática:

$$DS = (\sum (X_i - \bar{X})^2 / n-1)^{1/2}$$

donde DS es la desviación estándar,  $\sum (X_i - \bar{X})^2$  indica la suma de cada diferencia parcial,  $X_i$  cada uno de los valores obtenidos,  $\bar{X}$  el valor de la media y  $n$  el número de determinaciones de la serie. En esta fórmula se toma "n-1" y no "n", con lo que estamos restando a la misma un grado de libertad. Esto se toma así pues esta fórmula se aplica para una serie que no contenga todos los valores posibles del conjunto, aspecto que en analítica es prácticamente imposible y en cambio podría ser aplicable en determinados ensayos físicos no destructivos que se pudieran realizar en la totalidad de un lote de muestras. Para el caso de conocer todos los valores de una determinada población (o una serie analítica muy grande) la siguiente relación matemática es usada:

$$DS = (\sum (X_i - \bar{X})^2 / n)^{1/2}$$

En analítica se emplea frecuentemente la primera fórmula aunque se utilicen todos los datos de una serie como por ejemplo una uniformidad de contenidos, ya que aunque son todos los valores de la misma, no pueden considerarse todos los valores de la población

- **Varianza.** Es el valor de la desviación elevado al cuadrado. Matemáticamente es un valor mucho más utilizable que el de la desviación estándar, como lo es el análisis de varianza que brinda una información estadística muy valiosa.

- **Desviación estándar relativa.** Esta medida nos da la relación entre la desviación estándar y la media, la siguiente relación matemática es usada:

$$DRS = DS / \bar{X}$$

- **Coefficiente de variación.** Esta medición nos da una información más directa de la variabilidad de los valores de la serie. Nos muestra la relación de variación entre la desviación estándar, la media y multiplicada por 100, la siguiente relación matemática es usada:

$$CV = (DS / \bar{X}) * 100$$

- **Límites de confianza:** Esta medición nos muestra los límites de incertidumbre alrededor del promedio, causada por la variabilidad del experimento, la siguiente relación matemática es usada:

$$LC = \bar{X} \pm (t * DS / (n)^{1/2})$$

donde t es el valor de Student, que se encuentra en tablas

- **Intervalo de confianza:** Este se calcula a partir de los valores del análisis de la muestra. Se encuentra marginado por dos valores, llamados límites de confianza, los cuales se determinan por: a) el tamaño de la muestra; b) la variabilidad de la muestra estadística, y c) el grado de confianza deseado

- **Grado de confianza:** Siempre que tomamos una decisión, se corre el riesgo de que sea equivocada. Ello, en un trabajo estadístico, puede suceder en dos sentidos:

- 1) Riesgo, designado por  $\alpha$ , de despreciar un buen resultado.
- 2) Riesgo, designado por  $\beta$ , de aceptar uno erróneo.

Fundándonos en los límites de confianza, deseamos evitar el error en gran porcentaje de veces (90, 95 ó 99%). Por tanto, haremos los cálculos para mantener a en 0.1, 0.05 ó 0.001

### 3.6.2 Muestreo

El análisis de la muestra no comienza en el laboratorio sino que empieza en la toma de la muestra, ya que muchas de las actividades que se tengan en el laboratorio carecerían de validez en la obtención de un resultado que refleje la realidad sobre la calidad o composición del lote, si el muestreo y el proceso comprendido entre éste y la recepción de la muestra en el laboratorio no ha cumplido una serie de requisitos, que han de estar estrictamente definidos.

En la práctica la etapa de la operación de muestreo, se hace en general, por personal ajeno al laboratorio. Hay que estar conscientes que en el resultado analítico, va a intervenir un factor muy importante de esta operación y que puede introducir en el resultado final variaciones muy grandes, de cuantía mayor que la suma de todos los errores sistemáticos y al azar que puede tener el método analítico, en manos medianamente capacitadas. Esto lo tiene que tener siempre presente el laboratorio a la hora de valorar sus resultados y redactar sus informes. Pero el problema no termina con la toma de muestras, después viene su acondicionamiento y envío al laboratorio y en este proceso van a intervenir variables ambientales que pueden deteriorar la muestra e invalidar, por lo tanto la representatividad de los valores analíticos, aunque hayan sido realizados correctamente. El laboratorio dará los resultados de la muestra que le ha llegado, que a lo mejor tendrá ya una composición muy diferente de la que tiene el lote de donde se sacó. Muchas veces llega al laboratorio una muestra de un producto o materia prima cuya cantidad es insuficiente para realizar un análisis por duplicado. Este proceder podría ser comprensible en productos de elevado valor pero no es justificable. Cuando se trata de productos que a lo mejor se compra o se vende por toneladas, la cantidad de muestra entregada al laboratorio deberá ser proporcional al número de envases remitidos o siguiendo un plan estadístico de muestreo si es que el material lo permite; por ejemplo si el material a muestrear es un ingrediente activo y no se trata de un material estéril lo indicado es un muestreo al 100 % de todos los contenedores y realizar un análisis de identificación química a cada uno de los envases de manera de asegurar que el ingrediente activo en efecto sea el que se

espera En la industria farmacéutica muchas veces este es un punto controlado ya que esta operación la realiza personal perteneciente a otra sección pero que a su vez pertenece al área de control de calidad. Una vez centrada la importancia del muestreo y resaltar las dificultades prácticas que su correcta realización suele encontrar veamos algunos aspectos técnicos del mismo.

### 3.6.2.1 Diferencias entre productos

Existen tres grupos de productos o materiales a muestrear

- \* **Piezas o unidades.** En el campo de la industria farmacéutica, un ejemplo de este grupo sería el control de las ampollitas de inyectables por lo que respecta a: llenado, presencia de elementos extraños, cerrado, turbidez; materiales de empaque; etc.
- \* **Productos sólidos.** Aquí se incluyen una gran variedad de materiales; ingredientes activos, excipientes; mezclas de polvos, granulados, etc.
- \* **Productos líquidos.** Aquí podemos incluir soluciones orales o jarabes, soluciones inyectables, soluciones oftálmicas y óticas, etc.

### 3.6.2.2 Tipos de muestreo.

La parte fundamental de todo muestreo es que las muestras han de ser tomadas “al azar”, esto quiere decir que en la operación de muestreo cada elemento de la población a estudiar tiene la misma posibilidad de ser incluido en la muestra.

- a) **Muestreo simple al azar.** Es aquél cuyo diseño confiere a cada unidad de la población total  $N$ , la misma oportunidad de ser incluido en la muestra  $n$ .
- b) **Muestreo estratificado al azar.** Es aquél en el que la población total  $N$ , se divide previamente en unos determinados grupos bien individualizados y de cada grupo se hace un muestreo simple al azar., juntándose la totalidad o tras aplicación de algún coeficiente corrector,

de todas las submuestras para completar la muestra total, por ejemplo las cargas de un lote al ser esterilizado por la capacidad de un autoclave.

- c) **Muestreo sistemático.** Es aquél en el que el primer elemento a muestrear se selecciona al azar entre los K primeros elementos de la población (mediante dados o cualquier procedimiento similar) y entonces se toma una unidad cada K veces.
- d) **Plan de muestreo estadístico.** Es un conjunto de normas que se establecen para muestrear una partida de un producto y en base a la información proporcionada por la inspección de las unidades muestreadas, tener datos objetivos para aceptar o rechazar dicha partida. Aquí un pequeño número de defectos se aceptan, y estos estarán definidos previamente.

### 3.6.2.3 Clasificación de los defectos.

Se define defecto como cualquier discrepancia ó inconformidad de la unidad de producto con respecto a sus especificaciones establecidas. La siguiente clasificación esta de acuerdo a criterios de gravedad.

- A) **Defecto crítico.** Es aquél que puede poner en peligro la vida o la salud del usuario, de alguna manera, ocasionarle perjuicio grave, variar en forma drástica la efectividad del producto, o que tiene grandes posibilidades de impedir el desempeño correcto de sus funciones.
- B) **Defecto mayor.** Es aquél que sin ser crítico, tiene grandes posibilidades de provocar una falta ó reducir, en forma drástica la utilidad del producto para el fin al que se le destina.
- C) **Defecto menor.** Es aquél que no tiene ningún efecto adverso sobre la salud y seguridad del usuario, así como sobre el comportamiento de la unidad de producto. Son imperfecciones leves que hacen que el

producto no sea visualmente perfecto, siendo defectos puramente de apariencia.

#### 3.6.2.4 Clasificación de las unidades defectuosas.

Una unidad defectuosa es una unidad de producto que presenta uno o varios defectos y las podemos clasificar de la siguiente forma:

- a) **Unidad defectuosa crítica.** Es la que tiene uno o más defectos críticos, pudiendo además presentar otros defectos mayores o menores.
- b) **Unidad defectuosa mayor.** Es aquella que no teniendo ningún defecto crítico, tiene uno o más defectos mayores también puede presentar defectos menores.
- c) **Unidad defectuosa menor.** Es aquella que no teniendo ningún defecto crítico o mayor, tiene uno o varios defectos menores.

#### 3.6.2.5 Porcentaje de unidades defectuosas.

El número de defectos por cada 100 unidades de una cierta cantidad de unidades de producto, es el resultado de la siguiente relación:

$$\% \text{ defectuoso} = \text{Num. unid. Defectuosas} / \text{Num. Unid inspec} * 100$$

El número de defectos por cada 100 unidades de una cierta cantidad de unidades de producto, es la siguiente:

$$\text{defectos}/100 \text{ unid.} = \text{Num. Defectos} / \text{Num. Unid inspec} * 100$$

#### 3.6.2.6 Nivel aceptable de calidad (NAC).

El nivel aceptable de calidad es el porcentaje máximo de unidades defectuosas (o el número máximo de defectos por cada 100 unidades) alcanzable por la media del proceso, para poder considerar a éste último satisfactorio desde el punto de vista de la inspección por muestro. El valor del NAC será el parámetro que servirá para establecer

si una partida ha de ser aceptada o rechazada una vez que estos valores han sido definidos previamente.

### **3.6.2.7 Criterios de muestreo.**

Una vez establecido el NAC en sus tres categorías, unidades defectuosas críticas, mayores y menores, el siguiente paso - el primero en el proceso rutinario. - es definir los criterios de muestreo y el número de unidades a muestrear, cuya cuantía dependerá del nivel de inspección que se adopte y que puede tener tres niveles:

- I. Inspección normal.**
- II. Inspección rigurosa.**
- III. Inspección reducida.**

Para cada nivel, en las tablas correspondientes (tablas Military Standard), se establece cuántas unidades de muestra hay que tomar - siempre con un programa de muestreo al azar - según se desee realizar una inspección de uno u otro nivel.

El nivel de inspección determina la relación que existe entre el tamaño del lote y el tamaño de la muestra. La severidad del muestreo es creciente de I a III. En la misma tabla se establecen otros cuatro niveles especiales adicionales: S-1, S-2, S-3, S-4, los cuales podrán emplearse cuando sean necesarios tamaños de las muestras relativamente pequeños y puedan o deban tolerarse mayores riesgos en el muestreo.

Los tamaños de las muestras vendrán establecidos por la letra que figura en la tabla en función del tamaño del lote. Con este dato y NAC que se haya establecido, de otras tablas se obtendrá el plan de muestreo.

### **3.6.2.8 Determinación de la aceptabilidad.**

Para determinar la aceptabilidad de un lote por medio de la inspección del porcentaje de unidades defectuosas y en el caso - por ejemplo - de muestreo simple, si el número de unidades defectuosas halladas en la muestra es igual o menor que el número de aceptación, el lote se considera aceptable. Si el número de unidades defectuosas es igual o mayor que el número de rechazo, el lote será rechazado

### 3.6.2.9 Muestreo de productos que no se producen por unidades.

En este caso no se puede aplicar los criterios de nivel aceptable de calidad, sino que habrá que hacer un análisis físico, químico o microbiológico - en general destructivo - de unas muestras para establecer si la calidad es aceptable, es decir si cumple con las especificaciones requeridas.

Puede establecerse un plan de muestreo básico que incluirá lo siguiente:

1. Tipo de material a ser muestreado (materia prima; ingrediente activo o excipiente, granulado; solución acuosa u oleosa; suspensiones; ungüentos o cremas).
2. Número de contenedores a muestrear.
3. Niveles de muestreo en un mismo contenedor.
4. Cantidad a muestrear de cada contenedor.
5. Observar cada fracción obtenida.
6. Si las fracciones obtenidas son similares en aspecto, conformar una mezcla para ser enviada al laboratorio, esto último en el caso de tratarse de excipientes, en el caso de que se trate de ingredientes activos enviar cada fracción por separado para realizar pruebas químicas o instrumentales de identificación. Si se trata de un granulado se pueden conformar muestras de varias charolas de los secadores de varios contenedores para evaluar por el análisis químico si es homogéneo en cuanto a contenido del ingrediente activo o a la humedad. Si se trata de una suspensión, crema o ungüento se colectara la muestra cuando se realice un transvase o se este llenando a sus envases primarios para tener partes representativas del inicio, medio y final del proceso y por consiguiente del reactor o contenedor mayor.
7. Identificar apropiadamente la muestra y como mínimo deberá contener los siguientes datos: Nombre del producto o material muestreado; Lote o número de control, Fecha; Nombre de la persona que ha efectuado el

muestreo; Observaciones o comentarios; Número de contenedor muestreado en caso de que aplique o zona de muestreo

### 3.6.3 Validación.

El tratamiento estadístico de los resultados que se generan son en realidad la “punta del iceberg” de todo el funcionamiento del laboratorio, dado que unos resultados poco exactos o poco precisos pueden reflejar un mal funcionamiento del laboratorio; pero también pueden reflejar solamente el que han habido problemas en un lote concreto de análisis dentro de un contexto de nivel aceptable. Este control en base al tratamiento, matemático de los resultados puede ser factible en determinados grupos de análisis, pero en muchos casos es de difícil aplicación. Es útil en aquellas técnicas que se realizan con gran frecuencia, en series de un número medio o alto de muestras y para las que se dispone de un patrón de referencia y de calidad garantizada.

La **validación de un método analítico** es el proceso por medio del cuál se establece por estudios de laboratorio, que el desempeño característico del método encuentra los requerimientos para los que fue diseñado. Las características de desempeño son expresadas en término de parámetros analíticos. Los parámetros que deben ser considerados en la validación son (13, 53):

- ◆ **Exactitud.** La exactitud de un método analítico es la cercanía del resultado de la prueba con el valor verdadero. Determinar usando muestras de valor conocido o mezclas de excipientes a la cual se ha añadido una cantidad conocida del analito. La exactitud frecuentemente es expresada como un porcentaje de recobro de muestras conocidas, adicionadas del análisis
- ◆ **Precisión.** La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados de la prueba cuando el procedimiento se aplica repetidamente a múltiples tomas de una muestra homogénea. Se expresa como la desviación estándar o desviación estándar relativa (coeficiente de variación). La **reproducibilidad** se refiere al uso del procedimiento analítico en diferentes laboratorios. La precisión intermedia expresa la variación

dentro del mismo laboratorio, en diferentes días, o con diferentes analistas o equipos. La **repetibilidad** se refiere al uso del procedimiento analítico dentro de un laboratorio durante un período corto, realizado por el mismo analista con el mismo equipo. Determinar el análisis de un número suficiente de alícuotas de una muestra homogénea, que permita una estimación estadísticamente válida de la desviación estándar o de la desviación estándar relativa (coeficiente de variación). Las valoraciones deben ser análisis independientes de muestras sometidas al procedimiento analítico completo desde la preparación de la muestra hasta el resultado final de la prueba.

- ◆ **Especificidad.** La capacidad de medir con exactitud y específicamente al analito en presencia de los componentes que puedan estar presentes en la matriz de la muestra. Mide el grado de interferencia (o su ausencia) en el análisis de muestras de mezclas complejas. Determinar la comparación de los resultados del análisis de muestra que contienen impurezas agregadas, productos de degradación, compuestos relacionados o ingredientes placebos, contra muestras que no las tienen. La diferencia entre los resultados obtenidos entre ambos grupos, es la desviación de la valoración. Cuando las impurezas no se disponen o no están identificadas, comparar los resultados con los obtenidos por otros métodos indicativos de la pureza.
- ◆ **Limite de detección.** Este es un parámetro de las pruebas límite. Es la concentración más baja de un analito que puede ser detectada aunque no necesariamente cuantificada. Las pruebas de límite indican que la concentración del analito está por encima o por debajo de un determinado nivel previamente establecido. Se expresa como concentración del analito en la muestra. Determinar, varía según se trate de un procedimiento instrumental o no. Puede determinarse mediante la relación señal/ruido 2:1 ó 3:1 es aceptable para procedimientos instrumentales Medir la magnitud del ruido analítico determinando un número de muestras blanco y calcular la desviación estándar de la respuesta. La desviación estándar multiplicada por un factor , generalmente de 2 ó 3, es una estimación del límite de

detección para procedimientos no instrumentales. El límite se valida mediante el análisis de una serie decreciente de muestras con concentraciones del analito cercanas al límite de detección calculado. Para métodos no instrumentales, analizar una serie decreciente de concentraciones conocidas del analito y determinar el nivel de concentración al cual puede ser detectado confiablemente.

- ◆ **Límite de cuantificación.** Es un parámetro para compuestos presentes en bajos niveles en matrices de muestra. Es la más baja concentración que puede ser cuantificada con precisión y exactitud en las condiciones establecidas para el método. Se expresa como concentración del analito en la muestra. Determinar según se trate de un procedimiento instrumental o no. Medir la magnitud del ruido analítico determinando un número de muestras blanco y calcular la desviación estándar de la respuesta. La desviación estándar multiplicada por un factor, generalmente 10, es una estimación del límite de cuantificación. El límite se valida mediante el análisis de una serie decreciente de muestras con concentraciones del analito cercanas al límite de cuantificación calculado. Para métodos no instrumentales, analizar una serie decreciente de concentraciones conocidas del analito y determinar el nivel de concentración al cual puede ser cuantificado con exactitud y precisión.
- ◆ **Linealidad.** Es la capacidad de producir resultados que son directamente proporcionales (o se convierten en directamente proporcionales mediante una transformación matemática bien definida) a la concentración de analito dentro de un intervalo dado. Generalmente se expresa en términos de varianza de la pendiente de una recta de regresión (coeficiente de correlación).
- ◆ **Rango.** Es el intervalo entre los niveles superior e inferior del analito (incluyendo estos valores) en el que se ha demostrado la precisión, exactitud y linealidad. Normalmente se expresa en las mismas unidades que los resultados de la prueba. Determinar la linealidad por el tratamiento matemático de los resultados analíticos sobre muestras a lo largo del rango

propuesto para el método. En general se calcula una recta de regresión por el método de mínimos cuadrados entre los resultados de la prueba y las concentraciones del analito. Los datos pueden ser transformados previamente para obtener resultados proporcionales a la concentración. La pendiente de la línea de regresión y su varianza es una medida matemática de la linealidad (coeficiente de correlación). La ordenada al origen es una medida de la desviación potencial de la valoración. Verificar que el método analítico funciona con una precisión, exactitud y linealidad aceptables tanto en los extremos del rango como dentro del mismo.

- ◆ **Fortaleza.** Es el grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos mediante el análisis de muestras homogéneas bajo una variedad de condiciones normales de prueba, como por ejemplo diferentes laboratorios, analistas, instrumentos, lotes de reactivos, tiempos de valoración transcurridos, temperaturas de valoración, días, etc. Se expresa normalmente como la falta de influencia de las variables operativas y del entorno sobre el método analítico. También puede considerarse como la reproducibilidad de los resultados bajo condiciones supuestamente normales, de laboratorio en laboratorio, y de analista en analista. Se determina con el análisis de alícuotas a partir de lotes homogéneos en diferentes laboratorios, por diferentes analistas, empleando condiciones operativas y ambientales que pueden diferir pero que están dentro de los parámetros especificados en la valoración. Es el grado de reproducibilidad en función de las variables de la valoración. Esta reproducibilidad puede compararse con la precisión del método bajo condiciones normales para obtener una medida de la fortaleza.
- ◆ **Robustez.** Es la medida de la capacidad de permanecer inalterado por variaciones pequeñas, pero premeditadas, en los parámetros del método y proporciona una indicación de su confiabilidad durante el uso normal. Generalmente se consideran sinónimos la fortaleza y la robustez del método

## **4. IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.**

### **4.1 Antecedentes de un programa de aseguramiento de la calidad.**

El propósito final de cualquier programa de aseguramiento de la calidad es garantizar la plena satisfacción del cliente con los productos o servicios proporcionados por el proveedor, y a costos competitivos (1, 5, 21, 38, 36, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48,49, 50, 54, 55).

En un programa de aseguramiento de la calidad el cliente tiene que participar de forma directa o indirecta. No olvidemos que el cliente en nuestro caso puede ser un usuario de nuestros productos, un verificador gubernamental o un miembro de nuestra organización.

Aunque esta relación cliente-proveedor se puede considerar, al menos en forma parcial, como ajena a las actividades del proveedor, una filosofía muy parecida se aplica internamente dentro del lugar de trabajo del proveedor en cada etapa de las operaciones de la compañía, desde la recepción del pedido hasta la entrega definitiva. Figura 1.

En una organización todos deben ser responsables de la calidad del trabajo que producen y no depender de los inspectores después de descubrir cualquier falla.

Ahora la filosofía es insistir en la evidencia objetiva o real de que exista la calidad. Observar la evidencia real, no solo en el producto terminado, sino en todas las actividades implicadas de ese artículo: diseño, compras, producción e instalación.

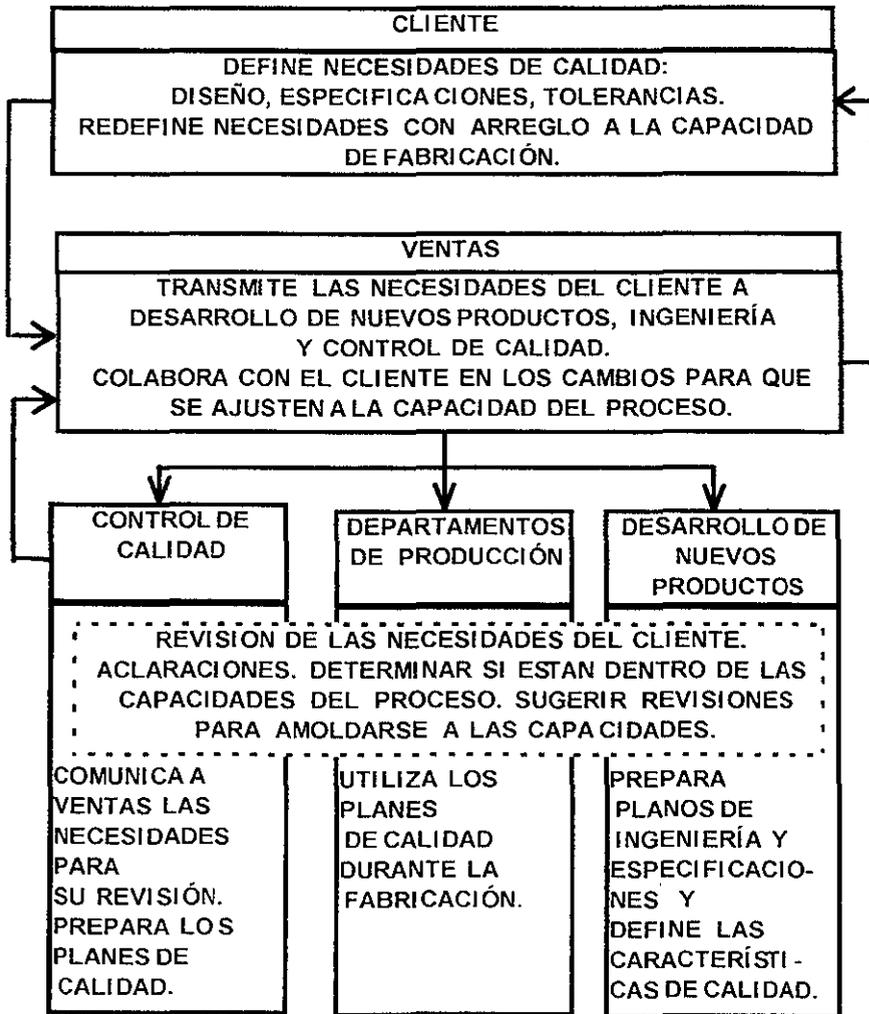


FIGURA 1

Sin embargo, la evidencia de la calidad ahora se refiere a todas las actividades e incluye otras como la investigación de mercados, las ventas, las finanzas, la administración y el mantenimiento y todas ellas se deben incluir en el programa total para el aseguramiento de la calidad.

Esta evidencia confirma que todas las actividades dentro de cada una de las funciones de diseño, compras, producción e instalación, se han llevado a cabo con los métodos de trabajo establecidos. Estos métodos se consignaran en documentos, a los cuales se les conoce como procedimientos.

Los procedimientos detallarán el propósito y el alcance de una actividad e identificarán también como, cuando, y por quien se realizará la actividad.

De estas actividades surgirán documentos que mostrarán detalladamente los resultados de las actividades o las pruebas.

Estos procedimientos, junto con la documentación, son los que dan la evidencia objetiva de la calidad.

La forma de asegurar que se cumplan las actividades y funciones dentro de una compañía, en forma apropiada y de acuerdo a los procedimientos es a través de una auditoría.

La administración determina los requisitos para las auditorías relacionadas con el programa de aseguramiento de la calidad, además de que la administración es la que toma la decisión de realizar auditorías, por lo tanto el grupo encargado de realizarla debe contar con libertad organizacional para supervisar la creación, la puesta en práctica y el mantenimiento del programa de calidad. Por mayor comodidad se acostumbra denominar a este grupo el "Departamento de aseguramiento de la calidad", quizá este nombre no sea el mas apropiado ya que como se ha discutido anteriormente, el aseguramiento de la calidad es una filosofía que se debe poner en

práctica a través de toda la organización y no considerarla como responsabilidad de un solo departamento.

Para garantizar la autoridad necesaria es esencial que el gerente a cargo del aseguramiento de la calidad dependa directamente de la alta dirección, ya que de no ser así se demuestra que la administración no ha reconocido la filosofía del aseguramiento de la calidad.

La comunicación y la cooperación son dos palabras claves en el éxito de un programa de aseguramiento de la calidad. Ya que el resultado sólo puede ser efectividad en el costo, mayor productividad, mejor rentabilidad y competitividad y acercarse mucho a "lograrlo siempre bien en la primera ocasión".

## **4.2 Desarrollo del programa de aseguramiento de la calidad.**

### **4.2.1 Bases para el desarrollo del programa de aseguramiento de la calidad.**

Para cualquier empresa, grande o pequeña, de propiedad privada o no, sólo puede conservarse viable si continúa produciendo artículos o servicios que desee el cliente y a un precio que éste dispuesto a pagar. Por consiguiente son dos aspectos los que deben considerarse en primer lugar al iniciar un programa de aseguramiento de la calidad.

Primero es la necesidad de satisfacer las necesidades del cliente, produciendo artículos o servicios adecuados para ese propósito dentro de un presupuesto y de un programa; en segundo lugar, la necesidad de proporcionar dichos satisfactores en la forma más efectiva en cuanto a costos, introduciendo sistemas de administración efectivos, además de los correspondientes a un estándar de aseguramiento de la calidad.

Utilizar los criterios existentes en las normas relacionadas con la industria, ya sean nacionales o internacionales puede ser la pauta para desarrollar el programa requerido.

Cabe mencionar que las normas de aseguramiento de la calidad además contribuyen a la eficiencia general de la compañía o empresa, como la administración, contabilidad, investigación de mercados, mantenimiento, servicios posteriores a las ventas y relaciones públicas. Las fallas en cualquiera de estas áreas pueden conducir a pérdidas de negocios.

Existen otros objetivos que pudieran considerarse como:

- aumentar la confianza del cliente,
- mejorar la imagen corporativa de la empresa,
- mejorar la participación y la moral del empleado,
- obtener el registro como una empresa de calidad asegurada.

#### **4.2.1.1 Costo de la calidad.**

Los costos de calidad de una empresa pueden ser iguales a su margen de utilidad, o incluso excederlos. Por lo general los costos de la calidad no se reconocen totalmente. Lo más probable es que la empresa mantenga registros bastante detallados de las mercancías devueltas de acuerdo con las garantías ofrecidas, pero es raro que esté en posibilidad de identificar los costos de reprocesar artículos cuya calidad no cumpla con los estándares. Los costos de la calidad son el costo de arreglar las cosas. Cuando se hace un análisis de todos los costos relacionados, el resultado puede ser muy importante.

#### **4.2.1.2 Designación del responsable de calidad.**

El ejecutivo de más alta jerarquía de cualquier organización es responsable de dos aspectos importantes. la eficiencia y la calidad de los bienes o servicios que ofrece la compañía.

En la mayoría de las empresas industriales existe un departamento responsable de la calidad y como ya se afirmó, a este departamento se le dan diversos nombres y en todos ellos aparece la palabra "calidad". Como se ha visto, aunque tiene la responsabilidad del control de la calidad del artículo producido, no es responsable de verificar que todas las actividades precedentes a la producción estuvieran correctas.

Las empresas deben intentar la integración y el control total de todas las actividades, es decir, esto no lo logra el departamento que únicamente tenga la responsabilidad del control o de la inspección, puesto que el resultado será tan sólo una mayor actividad de inspección, lo que a su vez aumenta el costo de arreglar las cosas.

Al desarrollar y poner en marcha un programa de aseguramiento de la calidad es necesano nombrar, en una posición ejecutiva, a una persona a quien se le responsabilice de dicho programa. La persona designada debe tener habilidades administrativas y se esperará de ella que sea el guía y el filósofo. También es esencial que sea capaz de comunicarse en todos los niveles. El conocimiento y la experiencia de la industria son requisitos esenciales, lo mismo que la comprensión y la aplicación de los sistemas administrativos así como también independencia de acción.

#### **4.2.1.3 Aceptación del programa de aseguramiento de la calidad.**

Un programa de aseguramiento de la calidad incluye a todos los departamentos y funciones de la empresa, por ello sólo puede desarrollarse con la participación y cooperación de todos los interesados, quienes tienen la oportunidad de ayudar a darle forma. Cuando un programa ha sido minuciosamente discutido y se logra un acuerdo

sobre el mismo, es mucho más probable que se acepte y ponga en marcha que uno impuesto, no importando quien lo imponga.

#### **4.2.1.4 Creación del grupo de trabajo.**

La responsabilidad de la formación del equipo de trabajo debe recaer en quien ha sido nombrado ejecutivo de calidad. Como ya se menciono anteriormente el responsable es necesario que tenga independencia de acción.

Cualquiera que sea su país de origen, todas las normas de aseguramiento de la calidad insisten mucho en este punto y, en general, el criterio es que resulta preferible que la persona nombrada sea independiente de todas las demás funciones.

En el caso de las grandes organizaciones es relativamente fácil lograr esta independencia y el departamento de aseguramiento de la calidad operará como un grupo completamente autónomo, pero en el caso de las organizaciones más pequeñas no es posible alcanzar esta independencia de un modo económico y es en estos casos que se debe definir la función, más que la persona.

La dirección del grupo de trabajo debe corresponder al más alto ejecutivo de la organización, actuando el ejecutivo de aseguramiento de la calidad como coordinador. Este grupo de trabajo debe incluir representantes de todos los principales departamentos y / o áreas y es preferible que dichos representantes sean los directores de los departamentos y / o áreas. Cuando esto no sea posible, entonces el representante debe recibir el poder para actuar en representación del directivo correspondiente.

El objetivo del grupo de trabajo es establecer el programa de aseguramiento de la calidad apropiado y aplicable a la organización de que se trate. Para alcanzar dicho objetivo es necesario primero ejecutar ciertas acciones como son:

- Definir responsabilidades y líneas de comunicación dentro de cada departamento o área. Todas las responsabilidades deben documentarse como descripciones de puesto que incluyen como mínimo:

- 1) El nombre o la descripción del puesto.
- 2) El grado o nivel del puesto.
- 3) La estructura de prestación del puesto.
- 4) Si el puesto conlleva o no responsabilidades de supervisión.
- 5) Las principales responsabilidades de ese puesto.
- 6) Los conocimientos y la experiencia necesarios para ocupar ese puesto.

- Establecer interfaces interdepartamentales. A través del establecimiento de organigramas individuales para los departamentos y / o las áreas. Y otro integral de toda la organización.

- Revisar y establecer un acuerdo sobre las actividades y funciones que se controlaran mediante procedimientos.

Como se ha comentado es necesario, una vez que se han identificado las actividades es necesario documentarlas.

Existirán documentos del sistema, que representarán la función global y que tendrán un nivel dependiendo de su función, así podemos definir una declaración general, (que contendrá las políticas generales de la empresa u organización) una declaración de políticas, (que contendrá las políticas de la empresa u organización en referencia a la calidad de los productos o servicios que provee) un manual de calidad, (documento que establece la política de calidad, los procedimientos y las prácticas generales de una empresa u organización) un programa de calidad, (un grupo documentado de actividades, recursos y hechos que sirven para poner en práctica el sistema de calidad de una empresa u organización) un plan de calidad, (documento que establece las prácticas de calidad específicas, los recursos y la serie de actividades relevantes para

un producto, servicio particular) y los procedimientos (que detallarán cómo se lleva a cabo cada actividad dentro de un sistema). Dichos procedimientos deben tener un número de documento y formarán parte definitiva del sistema de documentos o biblioteca de la compañía. Será necesario entonces de crear un sistema de numeración que identificará el procedimiento con el departamento que lo establece. Posteriormente es necesario contar con un índice de procedimientos, aquí estarán incluidas solo las revisiones en uso. En muchas organizaciones la implementación de un sistema de documentación forma parte de los programas de aseguramiento de la calidad.

Debemos recalcar que las responsabilidades del departamento de aseguramiento de la calidad serán:

- 1) Verificar la puesta en práctica y la exactitud de programa de calidad.
- 2) Identificar cualquier deficiencia dentro del programa.
- 3) Verificar la realización de las acciones pertinentes para corregir las deficiencias y también que se han tomado medidas para evitar que se repitan.
- 4) Verificar que el personal involucrado en la función del aseguramiento de la calidad esté adecuadamente entrenado para realizar sus actividades.
- 5) Comunicar a todos los empleados las razones para establecer un programa de aseguramiento de la calidad y los beneficios por obtener del mismo. La mejor forma de lograrlo a través de la toma de conciencia, comenzando por la alta dirección y continuando a todos los niveles del personal. Nadie debe quedar fuera. La meta del programa de calidad es "siempre bien a la primera".

#### **4.2.1.5 Costos y beneficios.**

Desarrollar y poner en práctica un programa de aseguramiento de la calidad requerirá de tiempo y costará dinero. Es difícil dar un estimado de costos, ya que éstos

dependerán del tamaño de la compañía y de la complejidad de sus operaciones, de si existe o no alguna forma de programa y cuántos procedimientos deben redactarse y ponerse en marcha. Se tendrán desembolsos relacionados con: el tiempo que necesite el grupo de trabajo para establecer los requisitos; el tiempo necesario para redactar los procedimientos y los costos que ocasionen las sesiones de "conciencia". Hasta cierto punto, estos costos pueden considerarse como gastos de capital, amortizándolos contra los ahorros importantes obtenidos en áreas tales como : revisiones de los documentos de ingeniería; reproceso de artículos defectuosos, reducción de los desechos y otros.

Los ahorros debido a la puesta en práctica aumentarán en un principio y después se mantendrán, siempre que se ponga en práctica el programa.

#### **4.2.1.6 Organización recomendada.**

En la figura 2 se establece la organización recomendada para toda la empresa farmacéutica.

En la figura 3 se establece la organización recomendada para un departamento de operaciones de la calidad en una industria farmacéutica

### **4.3 Aseguramiento de la calidad en la administración de un laboratorio.**

Como se ha mencionado el laboratorio analítico debe interactuar con el resto del mundo de muchas formas. Los datos generados son de interés, en muchos casos, para personas ajenas al laboratorio, ellos están más interesados en la capacidad de la administración del laboratorio de probar o asegurar la calidad de sus datos. De hecho el aseguramiento de la calidad da las herramientas para presentar datos legalmente defendibles. La definición de legalmente defendibles enfatiza el aspecto legal, aunque hoy día no se ve a un químico en la corte defendiendo sus datos. Sin embargo nos preguntamos por qué entonces molestamos con el aseguramiento de la calidad. Una

# ORGANIZACIÓN RECOMENDADA PARA UNA EMPRESA

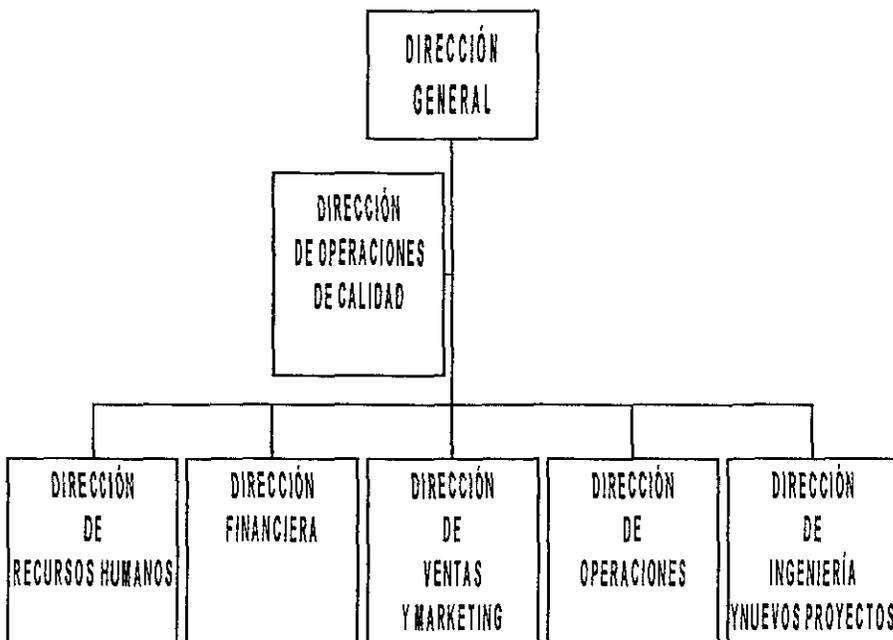


FIGURA 2

# ORGANIZACIÓN RECOMENDADA PARA UN DEPARTAMENTO DE OPERACIONES DE CALIDAD

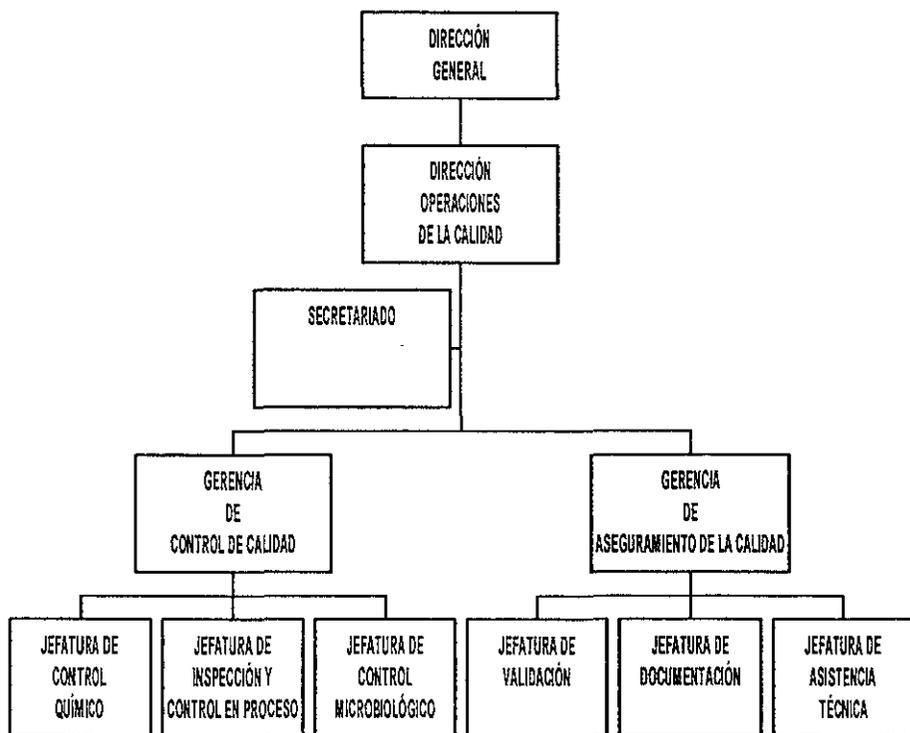


FIGURA 3

respuesta podría ser, que en la sociedad legal de estos días no sería raro ver a alguien defendiendo su trabajo en la corte. Otra respuesta es, todos los químicos analistas y los laboratorios son continuamente sometidos a controversia sobre la validez de sus resultados y un buen programa de aseguramiento de la calidad puede en gran medida resolver este problema.

Puesto que el establecimiento y mantenimiento de un buen programa de aseguramiento de la calidad requiere de recursos financieros y humanos. El gerente o director de este departamento tiene la responsabilidad de estar comprometido con el programa para proporcionarlos. Los trabajadores del laboratorio en su propia iniciativa no establecen los procedimientos de aseguramiento de la calidad, aunque ellos practican el control de calidad con una marca de orgullo profesional. Sin embargo el aseguramiento de la calidad requiere más trabajo, especialmente trabajo en papel, el cual muy poca gente emprende con mucho gusto, a menos que esto sea claramente requerido para mantener su empleo.

El grado de rigor del programa de aseguramiento de la calidad en cualquier laboratorio, es también responsabilidad del gerente o director del área. Y este variará dependiendo de la misión general del laboratorio. Por ejemplo para un laboratorio comprometido con el trabajo ambiental el programa de aseguramiento de la calidad que requiere ser riguroso. Lo mismo sucede para un laboratorio criminalístico en donde sus resultados están involucrados en una disputa legal. O bien un programa riguroso aplicará como una herramienta para la comercialización de un producto o servicio. Un laboratorio de control de calidad para verificar una producción puede requerir un programa no tan riguroso, pero si el producto manufacturado tiene que ver con la salud entonces tendrá que ser riguroso.

La administración debe decidir el nivel de aseguramiento de la calidad porque el aseguramiento de la calidad tiene un costo. Frecuentemente se ve o se escucha la declaración de que el aseguramiento de la calidad es gratis, pero se refiere a que los beneficios obtenidos superan el costo de la implementación del programa. Y muchas

veces los beneficios no son tangibles. Los beneficios de un buen programa de aseguramiento de la calidad son comparables con los de un buen programa de seguridad. En ambos casos el beneficio más importante es la de prevenir un desastre, o que las muestras no necesiten ser corroboradas por posibles controversias. Otro beneficio intangible es el incremento de la moral de los empleados y el orgullo por su trabajo, ya que el programa refuerza constantemente el sentimiento de que el trabajo debe ser hecho apropiadamente. Con un buen programa de aseguramiento de la calidad el analista no solo conoce la calidad de los datos que ha producido, si no también puede mejorarlos si es necesario. La última consideración de un programa de aseguramiento de la calidad es la de que el químico analista debe defender su resultado a sus clientes, ya sea alguna agencia externa o bien en una corte.

## **5. IMPLEMENTACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.**

Todas las empresas hacen especial hincapié en sus campañas de imagen que sus procesos de producción y sus productos están sometidos a un riguroso "control de calidad". Si el producto, a criterio del usuario, cumple menos especificaciones de las esperadas, de lo que su propaganda dice, entonces a su criterio es de mala calidad. Por lo contrario, si el producto cumple con más especificaciones de las esperadas, el consumidor opinará que es de buena calidad (muchas veces este sobrante de especificaciones puede ir en detrimento del precio y puede hacer al producto menos competitivo). Esta calidad esperada tendrá como base el concepto de calidad programada, es decir la que se ha establecido antes de iniciar su fabricación. No siempre se logra obtener un producto o servicio con el nivel de calidad con que se programó, y por lo tanto la calidad que recibe el cliente será la calidad realizada (1). En la industria farmacéutica no es permitido obtener un producto con menos calidad de la programada ya que sus consecuencias pueden tener consecuencias realmente dramáticas, ya que muchas de las veces el usuario es un ser indefenso y vulnerable

Tradicionalmente el control de calidad se ha realizado sobre el producto terminado (55). Bajo este concepto de control de calidad en base al examen del producto terminado, el control de calidad en un proceso analítico se basa en tratar con datos matemáticos y estadísticos los valores analíticos obtenidos con el fin de elaborar unos índices que fundamentalmente informen sobre la exactitud y la precisión de los resultados generados.

Sin embargo, en la actualidad el control de calidad es mucho más amplio y ya no puede admitirse que sea únicamente responsabilidad de la sección de control de calidad sino que, en realidad es responsabilidad de todos (54).

Este concepto aplicado al laboratorio analítico nos lleva a la consideración de que el control de calidad, tal como hasta ahora se ha entendido - tratamiento estadístico de los resultados - es una pequeña parte de lo que ha de ser el control de calidad en el laboratorio y que éste ha de abarcar todo el proceso analítico, desde la compra de reactivos, forma de hacer la toma de muestra, diseño del método analítico, tratamiento estadístico de los resultados, validación de los mismos, archivos y sin olvidar todo lo relacionado con la infraestructura del laboratorio, equipamiento, seguridad y formación del personal (55).

Implementar las GLP's dentro de un laboratorio de control de calidad en una industria farmacéutica es hoy en día hablar de un filosofía de lo que debe ser (5, 46, 51), aunque no exista un reglamento concreto que las describa son actitudes y acciones de sentido común que darán como resultado la confianza de que los datos generados en el laboratorio permitan dar la pauta en la toma de decisiones posteriores como; la liberación de una materia prima y su uso en la fabricación de un producto; la liberación de un producto semiterminado para que pase a una siguiente etapa en su proceso de fabricación; la determinación de trazas o rastros de un producto anterior para el uso subsecuente de una maquinaria o área; la liberación de un producto terminado para su venta al público; la obtención de resultados de estudios de estabilidad de nuevos productos etc.

Antes de implementar las GLP's sería conveniente hacernos las siguientes preguntas (4, 51):

- a) ¿Cuáles son las consecuencias de datos deficientes en calidad?
- b) ¿Existe alguna situación indeseable que haya sucedido en el pasado la cual podría haber sido evitada con un buen seguimiento de prácticas adecuadas de laboratorio?
- c) ¿Con qué frecuencia se repiten análisis en el laboratorio, por qué existe duda del resultado?

- d) ¿Puede el laboratorio presentar una solicitud de acreditación ante una agencia especializada, en este momento o en un futuro muy cercano?
- e) ¿Existen proyectos importantes para la compañía, en este momento o están contemplados, que requieran datos del laboratorio de control de calidad, para evitar un desastre?
- f) ¿Se está perdiendo credibilidad de los datos que genera el laboratorio, cuando las pruebas han sido también realizados en otros laboratorios y los resultados no concuerdan?
- g) ¿Qué procedimientos de control de calidad se están siguiendo?
- h) ¿Los instrumentos del laboratorio son calibrados frecuentemente?
- i) ¿Se han corrido estándares?
- j) ¿Qué procedimientos de aseguramiento de la calidad se están siguiendo actualmente en el laboratorio y son estos vigentes?
- k) ¿Las muestras son manejadas correctamente?
- l) ¿Los métodos analíticos están bien definidos y autorizados?
- m) ¿Los resultados pueden ser rastreado, si es necesario?
- n) ¿Cuál es la calidad de los datos generados percibida por los clientes del laboratorio?

Para contestar las anteriores preguntas se sugiere la realización de una auditoría interna formal; el reporte escrito de la misma nos brindará una indicación de la tendencia de calidad del laboratorio y pondrá de manifiesto donde es necesario concentrar los esfuerzos correctivos. Hará resaltar aquellas operaciones deficientes de los procedimientos y sistemas de calidad de una manera oportuna, permitiendo establecer las medidas preventivas. Proporcionará un índice de aceptación del consumidor, antes de que se produzcan reclamaciones, evitando el deterioro de imagen, así como las consecuencias de haber puesto un producto o servicio deficiente en el mercado

Es recomendable elaborar un programa escrito de las acciones correctivas necesarias para implementar las buenas prácticas de laboratorio, y que esté sea dado a conocer a todo el personal del laboratorio.

Los procedimientos normalizados de operación (PNO), deberán ajustarse al formato establecido para toda la empresa los cuales como mínimo deben contener los siguientes puntos (5, 16, 19, 40, 41, 52):

1. Número.
2. Título.
3. Información general.
4. Alcance y responsabilidades.
5. Propósito u objetivo.
6. Definiciones.
7. Operaciones.
8. Referencias.

A continuación se muestran algunos temas que deben ser incluidos dentro de los PNO del laboratorio (5, 52).

- Cuadernos de trabajo del laboratorio o bitácoras; como son usados, por quienes, donde se almacenan cuando estén completos, como se mantienen, (hojas no desprendibles, foliados, fechados, firmados, etc.).
- Métodos analíticos; compendio o manual de todos los métodos analíticos que el laboratorio puede realizar, formato para métodos escritos, sistema de numeración de métodos.
- Autorización de métodos analíticos; validación de métodos analíticos, sistema para autorización de métodos analíticos, documentación necesaria para validación y autorización.
- Planes de muestreo; necesidad de un plan de muestreo, factores a considerar de las matrices.

- Métodos de muestreo; mantenimiento del manual de métodos de muestreo, lugares de muestreo.
- Calibración de equipos e instrumentos; programas de calibración de equipos e instrumentos, métodos de calibración, documentación de calibración.
- Mantenimiento de equipos e instrumentos; mantenimientos preventivos necesarios, documentación de mantenimiento.
- Reactivos y soluciones reactivos; selección de reactivos, etiquetas de reactivos con fecha de recepción, apertura, fecha de caducidad, lotificación, documentación de preparación de soluciones.
- Archivo de documentos y datos; qué documentos deben ser archivados, mecanismo para depósito y remoción de documentos.
- Manejo de muestras; ingreso, almacenamiento, preservación e identificación de muestras.
- Estándares; recepción, manejo, almacenamiento, preservación, documentación de recepción y uso de estándares.
- Análisis de muestras por duplicado; variaciones permitidas.
- Reporte de deficiencias e irregularidades en aseguramiento de la calidad; mecanismos de investigación cuando se encuentran problemas o desviaciones en aseguramiento de la calidad.
- Análisis de muestras control; procedimiento para analizar muestras de control y reporte de resultados.
- Procedimiento para manejo de reclamaciones técnicas.
- Registro de entrenamiento de personal; documentación de entrenamiento de personal, donde son almacenados y quién los registros.
- Archivos de control de calidad, sistema de archivo usado, donde se encuentran los archivos, quien tiene acceso a los archivos.

Recordemos que los procedimientos una vez emitidos, revisados y autorizados, deben ser seguidos fielmente, si alguna operación no se realiza de acuerdo al procedimiento, este debe ser revisado y actualizado de lo contrario deberá ser eliminado y emitir el

correspondiente a la operación. Si el personal esta renuente a seguir las instrucciones precisas del procedimiento, el supervisor, jefe o gerente debe explicar y hacer comprender al personal la necesidad de apegarse a las instrucciones ya que esto hace vulnerable la implementación de las buenas prácticas de laboratorio. Algunas veces el supervisor o jefe deberán ejercer su autoridad, ya que este punto no admite negociaciones. La mejor forma de evitar lo anterior es que el personal participe en forma activa en la elaboración y revisión de los procedimientos

La forma de monitorear el seguimiento de procedimientos en el laboratorio es a través de la supervisión constante

La implementación de las GLP's requiere que las altas directrices de la empresa estén comprometidas para brindar el apoyo necesario y para comprender el beneficio que dicha implementación conlleva; muchas veces esta toma de conciencia lleva tiempo para el grupo director y para todo el personal que directamente va a llevar a cabo los análisis de dicho laboratorio.

La toma de conciencia se llevará a cabo mediante pláticas, conferencias, seminarios o talleres que tendrán como objetivos dar a conocer ¿qué son las GLP's?, ¿para qué nos sirven? ¿qué beneficios nos aportan? (46).

La completa comprensión de las GLP's garantizará en gran medida el éxito de la implementación de las mismas

Un punto importante a considerar en la implementación de buenas prácticas de laboratorio de control de calidad es el personal, ya que el laboratono deberá contar con un número suficiente de personal altamente calificado dentro de la estructura organizacional, de forma que pueda asegurar que los análisis realizados cumplen con las normas GLP's (15).

Es necesario llevar un programa de evaluación del desempeño del laboratorio, a través de historiales de resultados de análisis de materias primas o productos, o bien a través de un programa de muestras de control (muestras doble ciego), estas muestras ingresan al laboratorio de acuerdo al procedimiento convencional establecido en la empresa, (dichas muestras son preparadas especialmente a una concentración definida o bien a diferente de la acostumbrada, ya sea por el supervisor o un departamento de apoyo como puede ser el de investigación y desarrollo, debe tenerse un cuidado especial en el lote asignado a esta muestra para que no vaya a caer en conflicto con las que normalmente el laboratorio maneja, además debe parecer muy similar a las que acostumbra analizar el laboratorio, para que el analista que realice las pruebas no tenga ninguna sospecha de esta muestra; normalmente se solicita que dos analistas lleven acabo dicho análisis; los resultados se evalúan por el supervisor, jefe y gerente. Pueden emplearse muestras de evaluación de desempeño que se encuentran en el mercado y que provienen de organizaciones reconocidas, estas normalmente se encuentran acompañadas por un certificado o los resultados son sometidos a la organización que lo provee; el resultado si es satisfactorio significa que el desempeño del laboratorio es bueno, aunque muchas veces esto no refleja la realidad del laboratorio, ya que se coloca un interés y un desempeño muy especial con estas muestras.

También es necesano establecer la política a seguir cuando el laboratorio genera resultados fuera de especificación (9, 10, 11), ya que se considera una práctica inadecuada de buenas prácticas de laboratorio que el analista por cuenta propia decida realizar un nuevo análisis, o solicitar un remuestreo, es muy importante que al analista reporte inmediatamente este resultado a su superior inmediato, juntos harán una revisión de las actividades realizadas y cotejarán éstas contra las instrucciones del procedimiento o técnica analítica seguida, revisarán los datos crudos y repetirán la realización de cálculos para determinar si no ocurrió un error en el cálculo o una transcripción equivocada, no importa que estos hayan sido realizados por una computadora, el supervisor deberá registrar en la bitácora del analista esta revisión si lo que se ha encontrado concuerda con lo primero debe abrirse una investigación la

cual abarcará: ¿Se utilizó el estándar correcto?; ¿se preparó correctamente el estándar?; ¿se aplicó el factor de pureza del estándar correctamente?; ¿el sistema estaba dentro de control?; ¿hubo algún trabajo de mantenimiento en el instrumento utilizado, antes o después del análisis?; ¿el instrumento se calibró antes o después del análisis?; ¿hubo alguna irregularidad de aseguramiento de la calidad que haya sido reportada previa al análisis?. Se debe hacer un gran esfuerzo para determinar si en efecto se incurrió en un resultado erróneo. Cuando la investigación de laboratorio no es concluyente (es decir, que la causa del error no es identificada) la empresa:

1. No puede realizar dos reanálisis y basar la liberación en el promedio de tres pruebas.
2. No puede utilizar análisis de tercería en pruebas químicas.
3. No puede utilizar una segunda muestra para suponer un error de muestreo o de preparación.
4. Puede realizar un reanálisis de diferentes tabletas de la misma muestra cuando éste se considera adecuado.

No es el propósito de un reanálisis el de evaluar un producto para que entre dentro de especificaciones, el reanálisis impera solo después de que la investigación ya ha sido puesta en marcha y que está determine que el reanálisis es adecuado. Además el reanálisis deberá ser realizado de la misma muestra, de una segunda alícuota de la misma porción de la muestra que fue el origen de la primera alícuota y deberá ser hecho en una porción de la misma muestra mayor recolectada previamente para propósitos de laboratorio.

El remuestreo no se permitirá ya que nunca podrán ser representativos del universo del cual provienen, generalmente en un proceso se van realizando muestreos periódicos hasta conjuntar un todo que provendrá de todo lo largo del proceso, a menos que la investigación así lo determine.

## **6. IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE MANEJO DE INFORMACIÓN PARA UN LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD (LIMS).**

Como se ha comentado el laboratorio de control de calidad es un generador de información, principalmente de datos numéricos, necesarios para la toma de decisión, además la automatización de muchos equipos e instrumentos obliga a que el cumulo de información sea canalizada adecuadamente y podemos pensar que la implementación de sistemas de manejo de información de un laboratorio es la forma más adecuada para el acceso, control y verificación de esta información. El avance tecnológico en está área hace que el laboratorio de control de calidad sea un lugar apropiado para el uso de computadoras, cuyas principales funciones son la colección, almacenaje, cálculo, manipulación y salida de datos en una gran variedad de formas (20).

Actualmente los sistemas informáticos usados en el laboratorio ejecutan una gama de programas de una PC's (Personal computer por sus siglas en inglés también llamadas microcomputadoras (cliente) ) a otras a través de una red local o general (LAN Local area network por sus siglas en inglés ó WAN wide area network) y múltiples PC's son conectadas entre si; o bien terminales tontas son conectadas a una minicomputadora central (servidor) o una gran computadora central (servidor). El tamaño del sistema parece estar en función del uso de las computadoras en el laboratorio y de la capacidad económica del mismo o de la habilidad del personal a realizar tareas con ayuda de la computadora dentro de la organización del laboratorio. Las redes desarrollan un buen trabajo para la transmisión de información y necesitan de un buen programa que coordine y administre la comunicación entre las computadoras conectadas. Cuando el tamaño o la complejidad del trabajo del laboratorio alcanza un punto crítico el uso de una minicomputadora como la base del sistema mejorará la eficiencia y el alcance de las aplicaciones de una computadora, es lo que se denomina relación cliente / servidor (20, 23) El bajo costo de este tipo de sistemas relativo a los

beneficios que se pueden obtener hace que este tipo de sistemas este presente en mucho de los laboratorios de la industria farmacéutica en nuestro país.

Antes vamos a definir brevemente qué es un LIMS. En términos de la ciencia de la computación es un programa de aplicación que opera en una base de datos. La base de datos consiste de un conjunto de información relacionada entre sí, por ejemplo las muestras ingresadas al laboratorio, sus características como: nombre, lote, fecha de ingreso al laboratorio, y todos los resultados derivados de ella. La función del programa es la de almacenar información en aquellas muestras, calcular datos de la información ingresada, manipular estos y dar salida a resultados del proceso de esta información en forma de reportes, gráficas, tablas y otro tipo de resumen de datos. La combinación del programa / base de datos puede ser utilizada para otros propósitos como: elaboración de listas de cargas de trabajo de los diferentes departamentos que conforman el laboratorio de control de calidad; control de inventarios de reactivos; control de gastos del laboratorio; control de tiempos de respuesta; control de muestras en estudios de estabilidad, control de métodos dentro del laboratorio, control de procedimientos.

A continuación se presenta una lista de funciones LIMS disponible en muchos sistemas LIMS y su impacto en el aseguramiento de la calidad.

Ingreso de muestras al laboratorio, que incluye:

- Acceso, solo por el personal autorizado.
- Número identificador de la muestra; el LIMS genera y asigna automáticamente dicho número de control; algunos incluso emiten la etiqueta de muestra con dicho número, la cual puede ser adherida una vez que se tiene ya el contenedor de la muestra, otros incluyen un código de barra a esta etiqueta, la cual deberá ser leída con un lector apropiado. La generación de este número por parte del sistema evitará

que por error sea asignado un mismo número a dos diferentes muestras ó el saltarse números en la secuencia.

- Respaldo de los datos. Se recomienda que se efectúe diariamente y que se realice un respaldo en papel de los ingresos diarios.

#### Cálculos de resultados analíticos.

- Esta función no esta disponible en muchos LIMS comerciales y sería deseable que contará con ella.
- Aunque de esta manera se evitan errores de cálculo, no se descarta la posibilidad de ingresar un dato incorrectamente, se puede minimizar este tipo de errores programando que el dato sea ingresado dos veces, aunque esto implicará un proceso de la información dos veces.
- Contar con el ingreso automático de los datos desde el instrumento que los genera sería una mejor opción para minimizar este tipo de errores, y esta es la tendencia de muchos sistemas LIMS.

#### Verificación y estado de la muestra.

- Un buen LIMS mantendrá al tanto del estado de la muestra y no liberará resultados hasta que el resultado final es verificado. En general se tienen reconocidos cuatro niveles de estado: recibida y en espera de análisis; análisis en progreso, análisis completo pero no verificado; y análisis completo y verificado. Un quinto estado puede ser reporte de resultados después de la verificación.
- La verificación generalmente significa que el supervisor del laboratorio u otra persona autorizada ha cerrado el ingreso de datos a la base de datos, por lo que si los análisis no son satisfactorios a las especificaciones diseñadas entonces dará una señal de alarma, tal vez solicite una investigación o un reanálisis o un remuestreo según haya sido programado.

## Reporte de resultados.

- Todos los sistemas LIMS tienen programas para reportar resultados. Es deseable que el sistema incluya los métodos utilizados, que analista lo realizó , y que pueda dar una rastreabilidad a las acciones realizadas.

## Evaluación de las tendencias de los análisis

- Que el sistema pueda proporcionar evidencia de las tendencias de los análisis, realizar gráficos de control, realizar una estadística de los resultados evaluados, y que indique cuando esta tendencia ha rebasado los límites permitidos.

## Seguridad e integridad del sistema

- El sistema deberá garantizar su integridad a través del acceso con llaves de paso y estas deberán estar jerarquizadas ya que dependiendo del nivel realizarán las acciones correspondientes. Además deberá probar que ningún usuario pueda modificar información que ya ha sido verificada por los supervisores, de ser eso posible que quede un rastro de quién la ha realizado y por cuales motivos.

La implementación de un LIMS requiere como primer paso de una investigación para determinar si un sistema LIMS solucionaría o mejoraría algunas situaciones comunes que se presentan en el laboratorio (3). Después la creación de un comité que será el responsable del proyecto el cual incluirá personal del laboratorio, director del laboratorio, grupo de sistemas de información de la empresa, directivos con autoridad de decisión, los clientes del laboratorio (para conocer sus expectativas del laboratorio) y proveedor del LIMS. El comité realizará una investigación de las necesidades reales del laboratorio así como también conocer las situaciones reales que el laboratorio

presenta antes de la implementación del sistema, a través de una auditoría, además deberá conocer del sistema las características principales y opcionales, la vida útil de este tipo de sistemas, el tiempo para implantarlo, su soporte actual y futuro, su costo, su costo de validación etc. El comité hará un estudio costo - beneficio para justificar la adquisición. El comité someterá a aprobación la compra del sistema una vez que haya seleccionado al proveedor. Este último paso requerirá que la dirección general autorice la compra, ya que generalmente estos sistemas son muy costosos. Finalmente se realizará la compra del sistema. Hasta aquí se ha avanzado un pequeño porcentaje en la implementación, quizá un 10 o un 15%. Una vez instalado en el laboratorio, este se encuentra con los esqueletos o formatos generales y corresponde al personal calificado del laboratorio hacer una personalización del sistema así como alimentarlo con: políticas generales del laboratorio, usuarios que usarán el sistema, nivel jerárquico de cada usuario, definición de responsables de área, planes de muestreo, condiciones de seguridad para el muestreo, introducir especificaciones de materias primas, materiales de empaque, productos semiterminados, productos terminados, pruebas a realizar para cada especificación, límites permitidos para cada una de las especificaciones, tiempos estándares requeridos para todas las pruebas, capacitación a los usuarios del sistema, validación operacional del sistema, generar los esquemas de reporte, identificación de instrumentos y equipos, programas de mantenimiento preventivo de instrumentos y equipos, programa de calibración de instrumentos, inventario de reactivos correlacionados a las pruebas que los utilicen, introducir costos de reactivos así estimar el costo de la mano de obra de los analistas y el tiempo de uso de los instrumentos y equipos con el fin de asignar costos reales a los análisis, etc.

La implementación del sistema tomará aproximadamente de 3 a 9 meses dependiendo la constancia en la alimentación del sistema.

Ya en operación tomará un año aproximadamente la validación y evaluación de desempeño del sistema.

Utilizar un sistema de manejo de información de laboratorio tendrá como beneficios a corto, mediano y largo plazo una mejora a la calidad del resultado, un incremento a la productividad del laboratorio, la garantía del apego a los requerimientos, la optimización de la eficiencia del personal, mejoras en las herramientas para la administración del laboratorio y sobre todo una mayor velocidad de respuesta a nuevos requerimientos.

## 7. COMENTARIOS PERSONALES.

Como se ha estado mencionando el mundo actual cambia constantemente, se fusionan grandes compañías transnacionales y nacionales lo que obliga a que estemos atentos al entorno nacional e internacional, las fuentes de trabajo se reducen y al mismo tiempo se consolidan, es decir, que el personal se debe desempeñar en forma más eficiente.

La apertura de fronteras así como la introducción de productos genéricos de otros países es algo que puede afectar los campos de acción del químico farmacéutico biólogo en nuestro país.

Las fusiones y los gastos operativos que estas generan muchas veces llevan a la reestructuración de las organizaciones de las empresas, lo que las lleva a reducir personal, el personal debe tener una serie de cualidades que lo hace ser seleccionado. Por ejemplo su destreza dentro del laboratorio; el conocimiento y manejo de técnicas analíticas; técnicas estadísticas; técnicas de administración; el dominio de otro idioma; el manejo de sistemas computacionales para manejo, almacenamiento, traslado, adquisición etc. de información; el manejo de sus relaciones personales; la forma de expresarse; la forma de desenvolverse socialmente, su cultura general, etc. La elección del personal es fundamental ya que las empresas deben ser ahora más productivas, es decir con los mismos o menos recursos debe desempeñarse de igual forma o mejor. Esto último la introduce en el marco de competitividad actual.

Adquirimos a lo largo de nuestra estancia en la Universidad los suficientes elementos técnicos para desarrollar nuestra profesión satisfactoriamente como químicos analistas o investigadores en el área de desarrollo, químicos especializados en validación, supervisores de procesos productivos, pero creo que en el aspecto de administración y relaciones públicas no tenemos una buena preparación. Muchas veces nos vemos involucrados en situaciones difíciles de manejar como pueden ser el trato interpersonal

con: colegas del laboratorio; personal sindicalizado (operarios); nuestros jefes inmediatos; personal de otros departamentos; directores de diferentes área de la empresa; auditores internos, nacionales o internacionales; y con agentes gubernamentales.

Debemos estar vigentes no solo en lo que se refiere al aspecto técnico sino también el regulatorio para la industria farmacéutica y las técnicas administrativas.

Varios aspectos de técnicas de administración de recursos así como de manejo de personal son necesarios en nuestro desarrollo profesional; sobre todo cuando desempeñamos una posición de mandos medios, es decir cuando se tiene personal a nuestro cargo y debemos guiar a nuestro grupo a un objetivo común, por ejemplo el uso y administración del tiempo, el planear actividades personales y del personal a nuestro cargo, basadas en el conocimiento del aspecto técnico de la metodología analítica usada en el laboratorio, para dar respuesta oportuna a las demandas que el laboratorio tiene.

Debemos incursionar también en la elaboración de presupuestos anuales y conocer los costos de nuestro departamento para tener un uso racional de nuestros insumos y hacer más productivo el mismo.

La actitud que presentamos ante la presencia de situaciones adversas, es decir el manejo de nuestras emociones, el manejo del estrés, la integridad de nuestra conducta también son factores importantes en la selección de personal en un laboratorio de control de calidad.

Derivado de las buenas relaciones personales podemos incluir también el manejo adecuado de la comunicación, ya que en toda organización es fundamental el tener una buena comunicación entre todos los departamentos, así como todos los integrantes de las misma hacia dentro y fuera de la empresa.

Muchas veces se dice que errar es humano; en la industria farmacéutica no se pueden permitir errores, ya que cualquiera por pequeño que pueda parecer puede tener consecuencias fatales. Por esto para cerrar este capítulo me gustaría decir que la industria farmacéutica, tiene un objetivo primordial es trabajar con calidad y cero defectos.

## 8. CONCLUSIONES.

Con el presente trabajo quise dar un panorama general del entorno técnico, legislativo y administrativo al cuál el químico farmacéutico biólogo se enfrenta día con día en un laboratorio de control de calidad en una industria farmacéutica.

Se puede concluir que el control de calidad es un proceso que es utilizado por el personal operativo como ayuda para alcanzar los objetivos del producto y del proceso. Y se basa en un ciclo de retroinformación que se compone de las siguientes etapas:

1. Evalúa los resultados operativos reales.
2. Compara los resultados reales con los objetivos.
3. Actúa en función de la diferencia.

Por lo tanto para realizar un control de calidad es necesario planificar la calidad, la cual trata de utilizar el ciclo de retroinformación para poder controlar la calidad.

En el ciclo de retroinformación para el control de calidad es necesario el estudio y el uso de herramientas estadísticas como parte de este proceso, ya que nos permite analizar, para que con ello podamos asegurar la calidad.

Básicamente podemos concluir que las funciones de un laboratorio de control de calidad en una industria farmacéutica, son:

Asegurar la recepción de materiales que van a ser utilizados durante la fabricación.

La evaluación de la conformidad de productos a nivel de recepción, durante su fabricación y el final de la misma.

Verificar si la fabricación ha sido llevada a cabo dentro de especificaciones vigentes.

Juzgar el desempeño de los procesos de fabricación a través de análisis retrospectivo basados en los sistemas de documentación en que se apoya la fabricación como son los expedientes de lotes, certificados de análisis, reportes de estudios de estabilidad, sistemas de calibración de instrumentos y de mantenimiento a instalaciones.

Interpretar correctamente las especificaciones definidas para los materiales y los productos finales.

Definir los métodos de control y ensayos necesarios para evaluar la fabricación y su inspección.

Evaluar la efectividad de las decisiones de inspección al determinar la conformidad con las especificaciones.

Suministrar información útil para mejorar los niveles de calidad de los productos.

El laboratorio de control de calidad debe utilizar sistemas de manejo de información modernos que servirán de apoyo para tener disponible y bien organizada el cúmulo de información que genera.

El químico que trabaja en un laboratorio de control de calidad debe estar consiente que no basta tener el conocimiento técnico, sino que también debe tener un gran sentido de responsabilidad de cumplir con las disposiciones internas como externas.

## 9. GLOSARIO

**Aseguramiento de la calidad.** Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa con el objeto de brindar confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

**Calibración.** Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o un sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores correspondientes a un patrón de referencia.

**Calidad.** Conjunto de características de un elemento que le confiere la aptitud para satisfacer necesidades explícitas e implícitas.

**Calificación.** Evaluación de las características del proceso.

**Características organolépticas.** Propiedades físicas (color, olor, sabor, etc.) de un producto.

**Cartas de advertencia.** Documento emitido por la FDA, que condiciona el funcionamiento de un establecimiento, hasta la corrección de desviaciones encontradas durante una inspección.

**CFR.** (Code of Federal Regulations) Código de Regulaciones Federales en Norteamérica.

**cGMP.** (current Good Manufacturing Practices). Buenas Prácticas de Fabricación

**CIPAM.** Comité Interinstitucional de Buenas Prácticas de Manufactura.

**Citatorios 483.** Documento emitido por la FDA que lista las observaciones de inspecciones realizadas por dicha agencia.

**Cliente.** El receptor de un producto suministrado por un proveedor.

**Conformidad.** Cumplimiento de los requisitos especificados.

**Defecto.** Incumplimiento de un requisito propuesto o de una expectativa de un elemento, incluyendo lo relacionado con la seguridad.

**Elemento.** Cualquier ente que puede ser considerado individualmente.

**EPA.** (Environmental Protection Agency) Agencia de Protección Ambiental Norteamericana.

**Evaluación de la calidad.** Análisis sistemático con el fin de determinar en qué medida el elemento es capaz de satisfacer los requisitos especificados.

**Evidencia objetiva.** Información que puede ser probada como verdadera, basada en hechos obtenidos por medio de observaciones, mediciones u otros medios.

**FDA.** (Food & Drug Administration) Agencia de Medicamentos y Alimentos en Norteamericana.

**GLP's.** (Good Laboratory Practices) Buenas prácticas de laboratorio (por sus siglas en inglés)

**Inspección por causa.** Es la revisión de establecimientos e instalaciones que realiza la FDA por alguna causa determinada.

**Inspección.** Una actividad como medición, comprobación, prueba o comparación de una o más características de un elemento y confrontar los resultados con los requerimientos especificados, con el fin de establecer el logro de conformidad para cada una de estas características.

**JMAFF.** (Ministry of Agriculture, Fisheries & Forestry Japanese) Ministerio de Agricultura, Silvicultura y Pesca Japonés.

**JMHW.** (Ministry of Health and Welfare Japanese) Ministerio de Salud y Bienestar Japonés.

**JMITI.** (Ministry of International Trade and Industry Japanese) Ministerio de Comercio Internacional Japonés.

**LIMS.** (Laboratory Information Management System). Sistema de Manejo de Información del Laboratorio.

**No conformidad.** Incumplimiento de un requisito especificado.

**NOM.** Norma Oficial Mexicana.

**OECD.** Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico.

**PNO.** Procedimiento normalizado de operación.

**Procedimiento.** Manera específica de desempeñar una actividad.

**Proceso.** Conjunto interrelacionado de recursos y actividades que transforman elementos de entrada en elementos de salida.

**Producto.** El resultado de actividades o procesos.

**Rastreabilidad.** La habilidad para rastrear la historia, aplicación o localización de un elemento, por medio de registros identificados.

**Registro.** Un documento que provee evidencias objetivas de las actividades ejecutadas o resultados obtenidos.

**Retiro de producto farmacéutico.** Acción de recoger un producto del mercado.

**Seguridad.** Estado en el cual el riesgo de daños personales o materiales está limitado a un nivel aceptable

**Servicio.** Es el resultado generado por actividades en la interacción entre el proveedor y el cliente y por las actividades internas del proveedor para satisfacer las necesidades del cliente.

**SSA.** Secretaría de Salud y Asistencia en México.

**Validación** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad especificados.

**Verificación.** Confirmación del cumplimiento de los requisitos especificados por medio del examen y aporte de evidencias objetivas.

## 10. BIBLIOGRAFÍA.

1. **Barajas P, Jorge.** *Calidad total y control interno: relación incomprendida.*, Administrate hoy, año II, NUM 14, México D.F., (1995). p. 88-90.
2. **Boyer, Luc, Poirée, Michel, Salin, Élie.** *Precis d'Organisation et de Gestion de la Production.* Les editions d'organisation, París Francia, (1982). p 279, 283
3. **Ceelen, Peter, and N.J. van der Valk,** *Successful LIMS implementation using Up-Front project management,* Pharmaceutical Technology. May, USA, (1994). p. 1-11.
4. **Compact Regs™** *Pharmaceutical and Bulk Chemical GMP's, Code of Federal Regulations Part 211, Current Good Manufacturing Practice for Finishe Pharmaceutical,* Interpharma Press, Bufalo Grove USA, (1997). p. 1-68.
5. **Crosby, Neil T., Day, John A., Hardcastle, William A., Holcombe, David G., Treble, Ric D.** *Quality in the Analytical Chemistry Laboratory,* ACOL by John Wiley & Sons, Chichester England,. (1995). p. 1-307.
6. **Chesney, David L.** *La FDA - 483. Su historia y su uso presente,* Phamaceutical Technology, Diciembre, México D.F., (1996). p. 16-19.
7. **DeWoskin, Robert S. and Taulbee, Stephanie M.** *International GLP's,* Interpharma Press, Bufalo Grove USA, (1993). p. 1-452.
8. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicano.** 6ª. Edición. México. (1994).

9. **FDA, *Guía para las Inspecciones de Laboratorio de Control de Calidad Farmacéuticos***, Material Recopilado por la Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México D.F., (1993).
  
10. **FDA, *Guía para las Inspecciones de Laboratorio de Control de Calidad Microbiológica de Productos Farmacéuticos***, Material Recopilado por la Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México D.F., (1993).
  
11. **FDA, *Judge Wolin's Interpretations of GMP Issues Contained in the Court's Ruling in USA vs Barr Laboratories 2-4-93***, Material Recopilado por la Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México D.F., (1993).
  
12. **Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies**, Code of Federal Regulations, Title 21, Part 58, Government Printing Office, USA, (1998). p. 263-276.
  
13. **Green, J. Mark. *A practical guide to analytical method validation***, *Analytical Chemistry News and Feature*, May 1, USA (1990). p. 305-309.
  
14. **Guía de auditorías técnicas en la industria farmacéutica**, CIPAM, México, 1997. p. 1-55.
  
15. **Guía de personal que labora en la industria químico-farmacéutica**, CIPAM, México, 1997. p. 1-38.
  
16. **Guía de procedimientos adecuados de laboratorio analítico**, CIPAM, México, 1988. 1989. p. 1-60
  
17. **Guía de procedimientos adecuados de limpieza de material analítico**, CIPAM, México, 1991. p. 1-33.

- 18 **Guía de sustancias de referencia.** CIPAM, México, 1997. p. 1-28.
19. **Huger, Ludwing.** *Good Laboratory Practice and Current Good Manufacturing Practice*, Hewlett-Packard Company, Germany (1994). p. 1-152.
20. **Instrumentación para cromatografía de líquidos y administración de información en el laboratorio: Últimos avances.** Curso impartido por la Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México D.F., (1996).
21. **Lester, Ronald H., Enrick, Norbert L, Mottley, Harry E.** *Control de Calidad y Beneficio Empresarial*, Ediciones Díaz de Santos, S. A., Madrid España, (1989). p. 1-439.
22. **Ley General de Salud.** 14ª. Edición. Editorial Porrúa. (1997), México D.F., (1997). p. 1-90.
23. **Mahaffey, Richard R.** *LIMS Applied Information Technology for the Laboratory*, Van Nostrand Reinhold, New York USA (1990). p 1-260.
24. **Miller, J. C., Miller, J. N.** *Statistic for Analytical Chemistry*, 2nd. edition, Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington USA, (1993). p. 1-211.
- 25 **Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-1993, Que instituye el procedimiento por el cual se revisará, actualizará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos,** Diario Oficial de la Federación. 17 de Junio de 1994, México D.F., (1994). p. 16-19.
26. **Norma Oficial Mexicana NOM-055-SSA1-1993, Que establece los criterios sanitarios básicos de la información requerida en las hojas de seguridad para sustancias o productos químicos,** Diario Oficial de la Federación. 13 de Septiembre de 1994, México D.F., (1994). p. 26-31.

27. **Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993**, *Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéuticas*, Diario Oficial de la Federación del 31 de Julio de 1998, México D.F., (1998). p. 16-33.
28. **Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993**, *Estabilidad de medicamentos*, Diario Oficial de la Federación. 08 de Marzo de 1996, México D.F., (1996). p. 8-13.
29. **Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-060-SSA1-1993**, *Regulación Sanitaria para establecimientos de la industria químico-farmacéutica*, Diario Oficial de la Federación del 24 de Mayo de 1995, México D.F., (1995). p. 23-53.
30. **Proyecto Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1994**, *Etiquetado de medicamentos*, Diario Oficial de la Federación. 19 de Diciembre de 1994, México D.F., (1994). p. 59-64.
31. **Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-100-SSA1-1994**, *Que establece las especificaciones sanitarias de instalaciones del laboratorio de control de calidad para la industria químico-farmacéutica*, Diario Oficial de la Federación del 26 de Julio de 1995. México D.F., (1995). p. 20-24
32. **Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-101-SSA1-1994**, *Que establece los requisitos mínimos para la calibración de instrumentos que utilizan en el laboratorio de Control de Calidad de la industria químico farmacéutica*, Diario Oficial de la Federación del 27 de Marzo de 1995, México D F , (1995). p. 1-6.
33. **Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-102-SSA1-1994**, *Requisitos para el Registro de resultados analíticos del laboratorio de control de calidad de*

*la industria químico-farmacéutica*, Diario Oficial de la Federación del 29 de Marzo de 1995, México D.F., (1995). p. 32-36.

34. **Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-103-SSA1-1994**, *Registros de control de uso de instrumentos y equipos de control de calidad para la industria químico-farmacéutica*, Diario Oficial de la Federación. 29 de Marzo de 1994, México D.F., (1994). p. 37-40.

35. **Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-104-SSA1-1994**, *Que establece el manejo de sustancias químicas de referencia*, Diario Oficial de la Federación del 30 de Marzo de 1995 México D.F, (1995). p. 9-11.

36. **Reglamento de insumos para la salud**, Diario Oficial de la Federación. 4 de Febrero de 1998, México D.F., (1998). p. 55-87.

37. **Reglamento de la ley general de salud en materia de control sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios**. Diario Oficial de la Federación. 18 de Enero de 1988, **Ley General de Salud**. 14ª. Edición. Editorial Porrúa. (1997), México D.F., (1997). p. 164-366.

38. **Rodríguez M, Mario** *Cómo autodiagnosticarse para ISO 9000*, *Administrate hoy*, año IV, NUM 43, Noviembre, México D.F., (1997). p. 55-62.

39. **Rosales G, Roberto**. *Vocabulario de calidad del ISO, ISO 8402/NMX-CC-001*, *Administrate hoy*, año III, NUM 33, Enero, México D.F., (1997). p. 47-50.

40. **Rosales G., Roberto** *Guía para seleccionar la norma de certificación ISO (ISO 9000/NMX-CC-002)*, *Administrate hoy*, año III, NUM 35, Marzo, México D.F, (1997). p. 18-22.

41. **Rosales G., Roberto.** *Interpretación de los elementos del ISO 9001*, Administrate hoy, año IV, NUM. 37, Mayo, México D.F., (1997). p. 13-14.
42. **Rosales G., Roberto** *Interpretación de los elementos del ISO 9001*, Administrate hoy, año IV, NUM. 38, Junio, México D.F., (1997). p. 29-30.
43. **Rosales G., Roberto.** *Más tips para elaborar el manual de calidad ISO 9000*, Administrate hoy, año IV, NUM 44, Diciembre, México D.F., (1997). p. 78-80.
44. **Rosales G., Roberto.** *Tips para elaborar el manual de calidad ISO 9000*, Administrate hoy, año IV, NUM 43, Noviembre, México D.F., (1997). p. 18-20.
45. **Rothery, Brian.** *ISO 9000*, Segunda edición, Panorama Editorial, México D.F., (1993) p. 1-284.
46. **Sabeter T, Juan, Vilumara T., Antonio.** *Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) y Garantía de Calidad (Quality Assurance): Principios básicos*, Ediciones Díaz de Santos S. A., Madrid España, (1988). p. 1-230.
47. **Sánchez E, Jorge.** *Normalización en la globalización*, Administrate hoy, año II, NUM 15, México D.F., (1995). p. 43-45.
48. **Sánchez E, Jorge.** *Normalización: herramienta de calidad y competitividad*, Administrate hoy, año II, NUM 16, México D.F.,(1995). p. 20-22.
49. **Sánchez E, Jorge.** *Serie ISO 9000: ¡sólo calidad!*, Administrate hoy, año II, NUM 15, México D.F , (1995). p. 78-80.

- 50 **Stebbing**, Lionel E. *Aseguramiento de la calidad. El Camino a la Eficiencia y la Competitividad*, Compañía Editorial Continental S.A de C.V. México. D.F., (1991) p. 1-272.
51. **Sutter**, Barbara N, **Rosen**, Elisse A., **Dull**, David, **Lepore**, Paul D. *Implementation of good laboratory practices*, American Chemical Society. Satellite Television Seminar. November 7, Washington DC, USA, (1994). p. 1-53.
52. **Taylor**, John Keenan. *Quality Assurance of Chemical Measurements*, Lewis Publishers, Inc., Michigan USA, (1987). p. 1-328.
53. **United States Pharmacopeia 23 - NF 18** Rockville , Maryland USA (1997). p. 1907-1922.
- 54 **Valadez V.**, Ricardo. *Sistema de calidad*, Administrate hoy, año IV, NUM. 39, Julio, México D.F., (1997). p. 25-31
55. **Villegas P.**, Fernando B. *Control de calidad*, Administrate hoy, año IV, NUM 41, Septiembre, México D.F., (1997). p. 28-29.
56. **Weinberg**, Sandy. *Good Laboratory Practice Regulations*, Second Edition., Revised and Expanded, Marcel Dekker, Inc. New York USA (1995). p. 1-294.

# **ANEXO**

## NORMAS INTERNACIONALES Y SU ARMONIZACIÓN

País	Nombre de la Agencia	Nombre de las GLP's Emitidas	Legislación que las respalda	Año	Principales Diferencias	Referencias
Estados Unidos de Norteamérica	Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA)	Buenas Prácticas de Laboratorio Regulación para Estudios de Laboratorio Noclínicos	Acta Federal de Alimentos, Medicamento y Cosméticos	1978 Rev 1987		7
Estados Unidos de Norteamérica	Agencia de Protección Ambiental (EPA)	Estándares de Buenas Prácticas de Laboratorio	Acta de Control de Substancias Tóxicas	1983 Rev 1989	Enfatiza quién debe firmar la declaración de Conformidad Requiere fecha de inicio y fin en Protocolos y reportes Exenta cierta estudios de Caracterización física y química	
Estados Unidos de Norteamérica	Agencia de Protección Ambiental (EPA)	Estándares de Buenas Prácticas de Laboratorio	Acta Federal de Insecticidas Fungicidas y Rodenticidas	1983 Rev 1989	Enfatiza quién debe firmar la declaración de Conformidad Requiere fecha de inicio y fin en Protocolos y reportes Exenta cierta estudios de Caracterización física y química	7
24 Países Miembros de OECD	Organización para Cooperación y Desarrollo Económico (OECD)	Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio OECD		1981	Deficiente de Lenguaje Explicito y Detallado para muchas actividades descritas en las GLP's de FDA y EPA No tiene carácter obligatorio	7
Japón	Ministerio de Salud y Bienestar (JMHW)	Estándares de Buenas Prácticas de Laboratorio	Ley de Insumos Farmacéuticos	1982 Rev 1988	Requiere que la Unidad de Aseguramiento de la Calidad mantenga todos los Procedimientos de Normalizados de Operación	7
Japón	Ministerio de Comercio Internacional e Industria (JYTI)	Estándares de Buenas Prácticas de Laboratorio Aplicadas a Químicos Industriales	Ley de Control de Nuevas Sustancias Químicas	1984	Requiere que la Unidad de Aseguramiento de la Calidad mantenga todos los Procedimientos de Normalizados de Operación	7
Japón	Ministerio de Agricultura Silvicultura y Pesca (JMAFF)	Estándares de Buenas Prácticas de Laboratorio para Estudios Toxicológicos en Químicos Agrícolas		1978	Requiere que el Laboratorio sea Certificado No Requiere una Declaración de Aseguramiento de la Calidad por parte de la Unidad de Aseg de la Calidad en el reporte	7

Todas las GLP's difieren en el contenido específico de los Protocolos y los Reportes Finales  
 Todas las GLP's difieren en el tiempo de Almacenaje de los Registros, Muestras, y Especímenes  
 Todas las GLP's excepto las emitidas por la OECD son de carácter obligatorio

Tabla 1