

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

**Importancia de la Aplicación y uso de las
Desviaciones y Controles de Cambio en un
Laboratorio Farmacéutico Transnacional**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

ISMAEL MENDOZA VAZQUEZ

MEXICO, D.F. 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Importancia de la Aplicación y uso de las Desviaciones y Controles de Cambio en un Laboratorio Farmacéutico Transnacional

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

**Importancia de la Aplicación y uso de las
Desviaciones y Controles de Cambio en un
Laboratorio Farmacéutico Transnacional**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

ISMAEL MENDOZA VAZQUEZ

MEXICO, D.F. 2007

Importancia de la Aplicación y uso
de las Desviaciones y Controles
de Cambio en un Laboratorio
Farmacéutico Transnacional

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	4
2. GLOSARIO	7
3. ANTECEDENTES	8
3.1 Sistemas de Calidad	8
3.2 Marco Regulatorio	10
3.3 Procedimientos Normalizados de Operación	17
3.4 Control de Cambios en el Sistema de Calidad	19
3.5 Desviaciones en el Sistema de Calidad	21
4. SISTEMA DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL	24
4.1 Control de Cambios en el marco regulatório nacional e internacional	27
4.2 Desviaciones en el marco regulatório Nacional e Internacional	30
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
6. OBJETIVOS	33
7. MÉTODO Y MATERIALES	34
7.1 Diagrama de flujo	34
7.2 Metodología	34
8. RESULTADOS	36
8.1 Desviaciones	36
8.2 Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración, Seguimiento y Cierre de Desviaciones	37
8.3 Controles de Cambio	48
8.4 Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración, Seguimiento y Cierre de Controles de Cambio	49
9. ANALISIS DE RESULTADOS	69
10. CONCLUSIONES	70
11. BIBLIOGRAFIA	72

1. INTRODUCCIÓN

La palabra “Calidad” ya no solo es un termino escuchado constantemente el que de inmediato nos hace pensar en una serie de características que debe cumplir un producto o un servicio, ahora nos merece una atención mayor de cómo lograr mantenerla en nuestros productos y servicios, además de lograr un mantenimiento de esta a nivel mundial, lo cual permita mantener vivos nuestros productos y/o servicios dentro de un mercado global altamente competitivo y en cambio continuo.

La industria farmacéutica por supuesto no está exenta de esta situación, todo lo contrario es una de las industrias con mayor competitividad y con mayor vigilancia por parte de particulares y gobiernos en la “Calidad” que otorga y mantiene de sus productos, sujetándose a niveles de competitividad estrictos a nivel mundial, obligándose a proporcionar estos estándares desde el desarrollo de sus productos hasta la vigilancia en el uso de los medicamentos, es por ello que a diferencia de muchas otras industrias el compromiso de la industria farmacéutica no acaba en la entrega de un producto que cumple con las especificaciones establecidas sino que debe dar seguimiento hasta el uso final del producto por parte de cada uno de los pacientes a los que se destina un medicamento.

Actualmente este conjunto de procesos orientados a proporcionar y mantener la “Calidad” de sus productos se agrupa en un termino denominado Aseguramiento de Calidad el cual es establecido y mantenido, mediante

estrictos controles y apego a procedimientos estructurados en lo que conocemos como Sistema de Calidad, el cual a su vez es soportado por los estándares de calidad requeridos a nivel mundial conocidos como Buenas Prácticas de Manufactura, que agrupan una serie de Normas y Estándares homologados a nivel mundial las que se aseguran de establecer los requerimientos mínimos necesarios para el Desarrollo, Manufactura, Almacenamiento, Distribución y Vigilancia de los Medicamentos destinados para uso humano.

En México, el mercado farmacéutico es el más importante en Latinoamérica y uno de los más competitivos a nivel mundial, obliga no solamente a los Laboratorios Farmacéuticos sino a cada una de las instituciones formadoras de profesionistas que Desarrollan, Producen, Almacenan, Distribuyen, Administran y vigilan el uso de los medicamentos fabricados y distribuidos en México, a mantenerse a la vanguardia en el conocimiento del como ejecutar cada una de las operaciones implicadas en esta ardua labor conocida como “Calidad”.

En el presente trabajo se realiza una explicación de la importancia y uso de dos de las herramientas más importantes para la obtención y mantenimiento de la “Calidad” en la industria farmacéutica, las cuales son:

- a. Desviaciones.**
- b. Controles de Cambios.**

Estas dos herramientas son exigidas mediante diferentes normas por las entidades regulatorias más importantes a nivel mundial como son la OMS, FDA, EMEA y la Secretaria de Salud en México, por consiguiente es de vital importancia su uso de lo contrario además de las repercusiones en la calidad del producto al no ejecutarlas, se violenta la ley al no ejecutar los requerimientos mínimos exigidos por el Gobierno Federal en México, para el funcionamiento de un establecimiento dedicado a la Fabricación y distribución de medicamentos de uso humano

2. GLOSARIO

BPF = Buenas Prácticas de Fabricación

FDA = Administración de Drogas y Alimentos

EMA = Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales

OMS = Organización Mundial de la Salud

Calidad = Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualquier otra propiedad química, física, biológica o del proceso de fabricación que influye en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Control de Cambios = Evaluación y documentación de los cambios que impactan la calidad y desempeño de la formulación.

Desviación = No cumplimiento de un requisito previamente establecido

Fabricación = Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

COFEPRIS = Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

FEUM = Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

PNO = Procedimiento Normalizado de Operación

3. ANTECEDENTES

3.1 Sistemas de Calidad

Para la Industria Farmacéutica en México, los sistemas de calidad están orientados en asegurar la obtención de medicamentos eficaces y seguros para con ello lograr la satisfacción del cliente que son cada uno de los pacientes que requieren algún tipo de tratamiento.

Cada paciente requiere productos con características que satisfagan sus necesidades y expectativas. Estas necesidades y expectativas se expresan de manera más precisa mediante especificaciones de producto y se conocen de manera común como requerimientos regulatorios, en lo que respecta a Calidad, Seguridad y eficacia de los productos fabricados y de esta forma se establece una plataforma común para la interpretación concurrente de los requerimientos de las Buenas Practicas de Manufactura a nivel local y global.

Estos requerimientos regulatorios son especificados por las autoridades sanitarias en México, aunado a estos requerimientos regulatorios se suman las especificaciones internas y todas aquellas otras especificaciones que requieran los diferentes clientes mayoristas.

En cualquier caso las autoridades sanitarias locales son en último término quienes determinan la aceptabilidad del producto.

Los sistemas de calidad fomentan que se analicen estos requisitos regulatorios, definan sus procesos, áreas, instalaciones, equipos, personal, etc., y proporcionen productos de Calidad, Seguridad y eficacia.

Permitiendo que se controle el riesgo de falla y proporcione confianza a sus clientes respecto a su habilidad de proveer productos que cumplan los requerimientos de manera consistente.

La implementación de un sistema de calidad consta de varios pasos tales como:

- Determinación de la Política y objetivos de calidad de la organización
- Determinación de los procesos críticos para el logro de los objetivos de calidad
- Establecimiento de medidas de efectividad de cada proceso tendientes al logro de los objetivos de calidad
- Aplicación de medidas para determinar la efectividad actual de cada proceso
- Determinación de medios para la prevención de defectos, la reducción de variabilidad y la minimización del retrabajo y el desperdicio.
- Búsqueda de oportunidades para reducir riesgos, y mejorar la efectividad y eficiencia de los procesos.
- La determinación y priorización de aquellas mejoras que puedan proveer óptimos resultados con riesgos aceptables.

- La planeación de estrategias, procesos y recursos para alcanzar las mejoras identificadas.
- El monitoreo de las mejoras
- La evaluación de los resultados contra lo esperado
- La revisión de las actividades de mejora para definir las acciones de seguimiento apropiadas.

Este mismo enfoque se aplica al mantenimiento, desarrollo y mejora del sistema de calidad. (Munro-faure, 1994)

Mediante su implementación, una organización puede generar confianza en la capacidad y confiabilidad de sus procesos, así como constituirse en la base de la mejora continua. Ambas cosas conducen al éxito y al cumplimiento regulatorio en forma consistente y ordenada.

3.2 Marco Regulatorio

El marco regulatorio es el conjunto de leyes, reglamentos, normas oficiales y otros documentos de carácter federal, que regulan el funcionamiento de los Laboratorios dedicados a la Manufactura de Medicamentos para uso humano, en el cual se describen los requerimientos mínimos para su funcionamiento, tendientes a normar los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas.

En México este marco regulatorio se encuentra definido por :

- Ley General de Salud. DOF 07-II-1984. Cambios: 06-IX-1984, 23-VII-1986, 27-V-1987, 23-XII-1987, 18-II-1988, 14-VI-1991, 12-VII-1991, 07-V-1997, 26-V-2000, 31-V-2000.
- Modificaciones a la Ley General de Salud. DOF 15-V-2003.
- Modificaciones a la Ley General de Salud. DOF 19-VI-2003.
- Modificaciones a la Ley General de Salud. DOF 25-VI-2003.
- Modificaciones a la Ley General de Salud. DOF 30-VI-2003.
- DECRETO por el que se reforma el artículo 260 de la Ley General de Salud, con relación a los responsables sanitarios en farmacias y boticas.
- Modificaciones a la Ley General de Salud. DOF 19-I-2004.
- Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. DOF 19-I-2004.
- ACUERDO mediante el cual se adscriben orgánicamente las unidades administrativas de la Secretaría de Salud. DOF 03-II-2004.
- Reglamento de Insumos para la Salud. DOF 04-II-1998.

- Decreto por el que se reforma el Reglamento de Insumos para la Salud y el Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial. DOF 19-IX-03.
- Lista de los psicotrópicos de los grupos II, III y IV a que se refiere el artículo 245 de la Ley General de Salud. DOF 09-IX-1985. Cambios: 19-IX-1985, 09-III-1987, 24-X-1994, 26-VII-1995, 09-VII-1996.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad. DOF 04-V-2000.
- Decreto por el que se crea la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. DOF 05-VII-2001.
- Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos. DOF 26-XII-1997.
- Reglamento de la Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos. DOF 15-IX-1999.
- REGLAMENTO Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. DOF 27-V-2003.

- Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-1993, Que establece el procedimiento por el cual se revisará, actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. DOF 17-VI-1994.
- Norma Oficial Mexicana NOM-59-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. DOF 31-VII-1998. Aclaración: DOF 01-II-1999.
- Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos. DOF 10-IV-2000.
- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos. DOF 08-III-1996. Aclaración DOF 08-VII-1996.
- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos. DOF 15-XI-2000.
- Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano. DOF 17-XII-2001.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es

intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

- Acuerdo por el que se abroga el Instructivo para la Estandarización de los Empaques de los Medicamentos del Sector Salud. DOF 25-IX-2002.
- Acuerdo que modifica los artículos segundo y tercero transitorios del diverso que abrogo el Instructivo para la Estandarización de los Empaques de los Medicamentos del Sector Salud. DOF 10-XI-2003.
- Acuerdo que establece las reglas de operación para la fijación o modificación de precios de los medicamentos o sus materias primas. DOF 10-V-1984. Modificación: DOF 02-IV-1985.
- Acuerdo número 141, por el que se determinan los establecimientos sujetos a aviso de funcionamiento. DOF 29-VII-1997.
- Acuerdo por el que se determinan las cantidades o volúmenes de productos químicos esenciales, a partir de los cuales serán aplicables las disposiciones de la ley. DOF 27-IV-1998.
- Aviso por el que se dan a conocer los Formatos de los Trámites que aplica la Dirección General de Insumos para la Salud. DOF 28-VI-1999.
- Formato del informe de sospechas de reacciones adversas de medicamentos DOF 28-VI-1999.

- Acuerdo por el que se crea el Registro Único de Personas Acreditadas para realizar trámites ante la Secretaría de Salud. DOF 27-I-2000.
- Acuerdo por el que se establecen como días inhábiles para la atención y resolución de trámites ante la Secretaría de Salud los periodos que se indican. DOF 14-XII-2001.
- Acuerdo que establece la clasificación y codificación de mercancías y productos cuya importación, exportación, internación o salida está sujeta a regulación sanitaria por parte de la Secretaría de Salud.
- Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza. DOF 15-XII-1999.
- Acuerdo por el que se determina la publicación de las solicitudes de registro sanitario de medicamentos y de los propios registros que otorga la Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud. DOF 18-X-2002.
- Acuerdo por el que se establece que las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud sólo deberán utilizar los insumos establecidos en el cuadro básico para el primer nivel de atención médica y, para segundo y tercer nivel, el catálogo de insumo. DOF 24-XII-2002.

- Acuerdo número 37 por lo que se crea la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Aunado a este cúmulo de información, la Industria Farmacéutica Nacional no puede dejar de lado a las principales regulaciones mundiales por lo que se hace imprescindible el contemplar además, la regulación de países como Estados Unidos (FDA CFR 21), Comunidad Económica como la Europea (EMA) y organismos mundiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Esto con el fin de ser un mercado altamente competitivo a nivel mundial ya que actualmente la globalización de mercados es parte de nuestra vida cotidiana y la industria farmacéutica no se podía quedar atrás.

3.3 Procedimientos Normalizados de Operación.

La industria Farmacéutica debe contar con documentos y procedimientos generales que constituyan un instrumento de ayuda esencial en la rastreabilidad de los procesos. Desde un punto de vista operativo, los procedimientos normalizados de operación (PNO's), constituyen una manera metódica y sistemática de establecer políticas y sistemas estandarizados para realizar tareas y operaciones relacionadas a todas las áreas del establecimiento. Los PNO's describen la forma en que deben realizarse las actividades relacionadas con la calidad del producto por lo tanto, se debe contar con una serie de procedimientos específicos para cada actividad, el

contenido mínimo se encuentra descrito en el Reglamento de Insumos para la Salud

ARTÍCULO 109. Los Establecimientos que se destinen al proceso de los medicamentos deberán contar con las áreas, instalaciones, servicios, equipos y procedimientos normalizados de operación que se establezcan en las Normas correspondientes.

Los almacenes de acondicionamiento de medicamentos o productos biológicos y de Remedios Herbolarios, deberán cumplir con los requisitos establecidos para las áreas y operaciones de acondicionamiento en las Normas correspondientes a buenas prácticas de fabricación, a fin de evitar riesgos de contaminación cruzada entre productos.

ARTÍCULO 110. Los procedimientos normalizados de operación contendrán la siguiente información:

- I. El objetivo;
- II. El alcance;
- III. La responsabilidad;
- IV. El desarrollo del proceso, y
- V. Las referencias bibliográficas.

ARTÍCULO 111. Los procedimientos a que se refiere el artículo anterior, se firmarán por las personas que los elaboren, revisen y serán autorizados por el

responsable sanitario; asimismo deberán contener un número secuencial que refleje las actualizaciones que se realicen, la fecha de emisión o de actualización y la de aplicación y cumplir con lo que establezca la Norma correspondiente.

Actualmente las Buenas Prácticas de Fabricación, ponen mucho énfasis en la documentación mediante Procedimientos Normalizados de Operación, ya que constituyen un medio para satisfacer los requerimientos regulatorios y son parte integral , en conjunto con los formatos de registro la base del sistema de calidad de la industria farmacéutica, debido a que sin la documentación apropiada es difícil demostrar que los métodos y controles usados para el almacenamiento, fabricación, acondicionamiento, distribución y control de los medicamentos son equivalentes a los propuestos para cada proceso.

3.4 Control de Cambios en el Sistema de Calidad.

Todo sistema de calidad debe asegurar la reproducibilidad de sus procesos, esto con el fin de mantener en forma constante la calidad requerida en la fabricación de sus productos, esta reproducibilidad se logra mediante el establecimiento de procedimientos de operación, protocolos de fabricación, especificaciones de materiales, productos intermedios, a granel y terminados, validación de procesos, validación de limpieza, calificación de equipos, sistemas críticos y áreas de trabajo, pero no nada mas durante la etapa de fabricación sino aun en la etapa del desarrollo del producto, esto realizando un circulo llamado ciclo de vida del producto, en el cual toda

modificación a algo ya establecido altera de mayor o menor manera este ciclo y genera fallas dentro de este ciclo, por tal motivo para controlar estas modificaciones y realizar un análisis de riesgo sobre la modificación o cambio a alguna especificación, componente, documento, etc., del ciclo de cada producto es necesario el ejecutar un control de cambios, el cual no es mas que una herramienta mediante la cual, son establecidos:

- Los propósitos de la modificación.
- Las áreas que son afectadas por la modificación.
- Los requerimientos regulatorios que deben ser cubiertos para poder realizar el cambio.
- La documentación que será afectada.
- El plan de trabajo para ejecutar el cambio
- El monitoreo o registro de los resultados una vez realizado el cambio
- Conclusiones y cierre de cada uno de los trabajos requeridos para la realización del cambio.

Con esta información como mínimo se establece el impacto real que tendrá la ejecución de un cambio al ciclo de vida de algún producto o bien a la modificación de alguna de las variables que hacen posible que el ciclo de vida de un producto sea reproducible. (Sydney H. 1982)

Al asegurar la ejecución de un control de cambios en cualquier modificación o cambio, logramos mantener el estado validado que debe guardar cada producto y por consiguiente mantener la calidad de los productos manufacturados, además de dar cumplimiento al marco

regulatorio que controla el funcionamiento de la industria farmacéutica en México.

Para lograr esta ejecución se debe tener un Procedimiento Normalizado de Operación que describa la forma de ejecutar cualquier cambio, y un formato en el cual sea descrito el cambio propuesto.

3.5 Desviaciones en el Sistema de Calidad

Con el fin de establecer la metodología de investigación y planes de acciones inmediatas y correctivas para cualquier no cumplimiento a un requisito preestablecido, el marco regulatorio nacional e internacional, establece que se debe contar con un sistema de reporte denominado desviación en el que sean realizadas todas las investigaciones relacionadas con cualquier no cumplimiento a los requisitos previamente establecidos.(John E. Snyder, 2002)

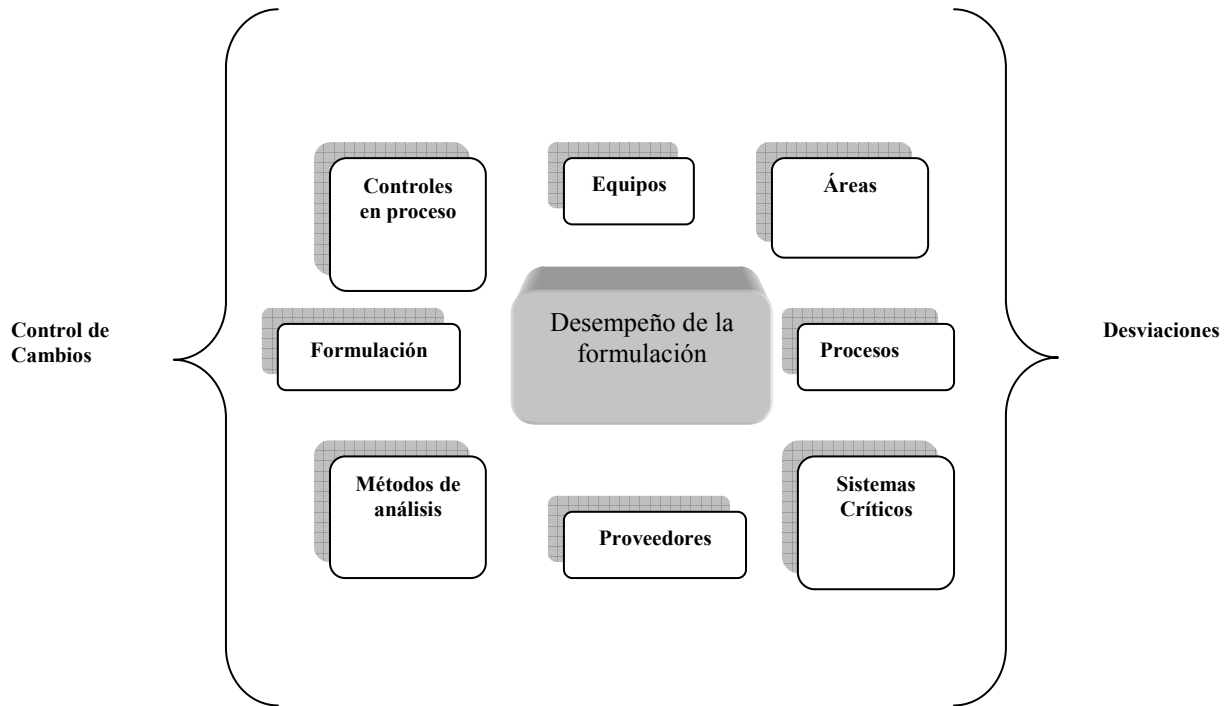
El sistema de elaboración, seguimiento y control de desviaciones forma parte de la columna vertebral de todo sistema de calidad, es mediante las desviaciones y otros indicadores clave de calidad como se puede dar seguimiento al estado que guarda el sistema de calidad implementado, mediante el seguimiento y cierre de las desviaciones es como se van evitando errores recurrentes, permitiendo una madurez de dicho sistema.

Uno de los retos más importantes de los responsables de calidad es dar la importancia y el valor real a cada desviación, ya que cada vez que ocurre algún no cumplimiento a lo establecido (re-trabajo, resultado fuera de

especificación, no seguimiento a procedimientos, rendimientos fuera de lo especificado, etc.), es un área de oportunidad de mejora al sistema de calidad, por ello una correcta investigación con el fin de obtener la causa raíz del problema conlleva a erradicar de fondo no de forma el problema, el plantear correctamente las acciones de contención para evitar que el problema crezca implica un trabajo arduo donde todas las áreas involucradas deben participar en forma activa con el único fin de enriquecer al sistema de calidad, las acciones correctivas derivadas de la investigación, deben ser coherentes con el problema y orientadas siempre a realizar una corrección del problema, por ello es conveniente que las acciones correctivas sean extrapoladas a otras áreas de la empresa o a procesos de similar forma de operación con el fin de realizar acciones preventivas en áreas donde pueda ocurrir el mismo problema. (Kevin O'Donnell, 2007)

En el esquema No. 1 "Ciclo de Vida del Producto" observamos como el Control de Cambios y el Manejo de Desviaciones forman parte importante del denominado ciclo de vida del producto el cual esta definido como todas las variables que afectan un producto desde su desarrollo hasta su fabricación y distribución y el control de cada una de estas variables empleando entre otros el Control de Cambios y las Desviaciones nos permiten mantener la reproducibilidad del producto bajo los estándares de calidad establecidos. (Eldon Heson, 2002)

Esquema No. 1 "Ciclo de Vida del Producto"



4. SISTEMA DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL

Como parte de la globalización y evolución de los mercados nacionales para con el exterior, han permitido una evolución favorable del sector farmacéutico nacional, impulsándolo a una competitividad global, estableciendo un marco regulatorio mucho mas estricto y totalmente apegado a las Buenas Practicas de Manufactura, las cuales son el principio básico del sistema de calidad de los laboratorios farmacéuticos, los cuales además de ser un negocio forman parte de las empresas socialmente responsables ya que de ellos depende la salud de la población mexicana y la de los países a los cuales México exparte, brindando de esta forma medicamentos de la mas alta calidad, seguridad y eficacia.

Y debido a que la calidad es medible se establecen diferentes indicadores de calidad, los cuales permiten mantener monitoreado el sistema de calidad de cada laboratorio, permitiendo de esta manera generar una mejora continua en sus procesos.

El marco regulatorio establece las normas con los requerimientos mínimos necesarios que deben cubrirse en su totalidad para poder elaborar medicamentos para uso humano, y mantener un cumplimiento adecuado con la legislación sanitaria vigente.

Una norma la cual es la base del sistema de calidad de la industria farmacéutica nacional es la Norma Oficial Mexicana NOM-59-SSA1-1993,

Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

En ella se describen los requerimientos mínimos para asegurar una correcta operación en las plantas farmacéuticas nacionales, y es la base con la cual las autoridades sanitarias en México realizan las auditorias al cumplimiento del marco regulatorio nacional.

Pero debido al crecimiento de la industria Mexicana y a las cada vez mas estrictas exigencias en cuanto a calidad de los medicamentos en el mercado global se refiere, las industrias mexicanas además de adoptar el apego estricto a la normatividad nacional, se apegan a los marcos regulatorios de las principales entidades reguladoras a nivel mundial como son la FDA la cual enmarca en su Código Federal de Regulaciones (CFR 21), los requisitos mínimos que debe cumplir un fabricante de medicamentos, otra entidad importante es la comunidad económica europea a través de sus reglas que gobiernan la producción de medicamentos en la unión europea (EMA) y por ultimo la Organización Mundial de la Salud (OMS).

De esta forma se ven fortalecidos los sistemas de calidad de la industria farmacéutica nacional y estos sistemas de calidad son vigilados y controlados por programas de aseguramiento de calidad, que además de tener dentro de sus actividades aquellas asociadas a los estudios de mercadotecnia, desarrollo del producto, proveedores, producción, inspección, pruebas y servicios al

cliente, también desarrollan actividades claves que varían según la complejidad del establecimiento y del proceso.

Dichas actividades comprenden las siguientes:

- Mejorar la calidad de los productos
- Asegurar que todos los procesos de fabricación son robustos, usando técnicas de control en proceso.
- Preparación de estudios de validación de procesos y limpieza
- Validación de software
- Validación de métodos analíticos
- Participación en el diseño de instalaciones
- Establecimiento de estándares de aceptación
- Interpretación de las Buenas Prácticas de Manufactura
- Capacitación del personal
- Certificación y validación de proveedores
- Conducción de auditorias
- Revisión y aprobación de Procedimientos Normalizados de Operación
- Conducción de investigaciones en desviaciones
- Manejo y administración de Controles de cambio

Las especificaciones indicadas por las Buenas Practicas de Manufactura para las características de un sistema de calidad representan la parte medular para asegurar la calidad total del producto, apoyándose de manera importante en la documentación y procedimientos generales para la mejora continua del

sistema de calidad, y por lo tanto para la disminución de desviaciones y ejecución correcta de controles de cambio.

4.1 Control de Cambios en el marco regulatório nacional e internacional

La Norma Oficial Mexicana NOM-59-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, indica en su capítulo 9.11.6,; debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema.

Con este apartado la regulación mexicana exige que se establezca el sistema de control de cambios, por lo cual al apegarse a esta norma y complementarla con lo descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8ª Edición titulado: *“Características que debe cumplir un medicamento para obtener el Registro Sanitario”* en su capítulo 6, donde indica el nivel de complejidad de cada cambio a realizar, establece puntualmente los requisitos mínimos a cubrir y la forma de documentar cualquier cambio que pueda ocurrir al producto, áreas, equipos, proveedores y procesos.

La Administración de Drogas y Medicamentos (FDA), indica que el control de cambios es un concepto bien conocido por las Buenas Prácticas de Manufactura, enfocado al manejo de cambios para prevenir consecuencias involuntarias.

Las actividades efectivas del control de cambios son componentes clave de cualquier sistema de calidad, enfocado principalmente a la mejora continua.

La Comisión Europea en su marco legislativo indica: Existirán procedimientos escritos para describir las acciones que se deben realizar si se propone un cambio en una materia prima, el componente de un producto, un equipo del proceso, el entorno (o la instalación) de fabricación, el método de producción o ensayo, o cualquier otro cambio que pueda afectar a la calidad del producto o a la posibilidad de reproducción del proceso. Los procedimientos de control de cambios garantizarán que se generan datos justificativos suficientes para demostrar que el proceso revisado dará como resultado un producto de la calidad deseada, de acuerdo con las especificaciones aprobadas.

Todos los cambios que puedan influir en la calidad o la posibilidad de reproducción del proceso se solicitarán, documentarán y aceptarán formalmente. Se evaluará y se hará un análisis de riesgo de los posibles efectos que sobre el producto originaría un cambio de instalaciones, sistemas o equipos. Deberá determinarse la necesidad de una nueva calificación y revalidación, y la amplitud de las mismas.

La OMS en su informe Técnico 32 1999 de Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes indica que: Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPM tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse

completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases). El texto de las BPM exige:

Se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.

Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.

De esta forma encontramos que las principales entidades regulatorias a nivel mundial requieren que el control de cambios sea un sistema obligado, documentado, multidisciplinario y enfocado a la calidad del producto.

4.2 Desviaciones en el marco regulatório Nacional e Internacional

La Norma Oficial Mexicana NOM-59-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos indica en su capítulo: 9.5.1.12 Los encargados de producción y del área de calidad deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de producción y definir las acciones conducentes.

La Administración de Drogas y Medicamentos (FDA) indica lo siguiente. Un componente clave en cualquier sistema de calidad es el manejo de

desviaciones o no conformidades. La investigación, conclusión, y seguimiento debe ser documentado. Para asegurar que los productos están conforme los requerimientos y expectativas.

Las discrepancias deben ser detectadas durante cualquier momento del proceso o durante las actividades de control de calidad.

La comisión Europea en su marco legislativo indica: Cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos debe ser evitada tanto como sea posible, cuando una desviación ocurra esta debe ser aprobada por escrito por una persona competente quien debe involucrar al departamento de control de calidad.

Cualquier desviación de los rendimientos esperados debe ser debidamente registrada e investigada.

Una revisión de todas las desviaciones significantes/no conformidades deben ser investigadas y la efectividad de las acciones correctivas y preventivas resultantes debe ser documentada.

La OMS indica en su informe 32: Deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores), que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.

Siempre que sea posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, esta debe ser aprobada por escrito por la persona asignada, con participación del departamento de control de la calidad, cuando sea apropiado.

Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

Con esta información podemos concluir que las principales entidades regulatorias solicitan que las desviaciones deben ser documentadas, investigadas, contener acciones correctivas y preventivas y ser evaluadas.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente para un Laboratorio Farmacéutico Transnacional, los altos niveles de competitividad existentes y la globalización de los mercados, los obligan a este tipo de empresas a homologar sus procedimientos clave con las diferentes entidades regulatorias de los mercados a los que vende sus productos con el fin de dar un cumplimiento global a cada uno de sus procesos, apangándose de esta forma a estas regulaciones.

Tal es el caso de los Procedimientos referentes al manejo de Desviaciones y Controles de Cambio, exigidos por entidades como: OMS, FDA, EMEA, SECRETARIA DE SALUD MÉXICO.

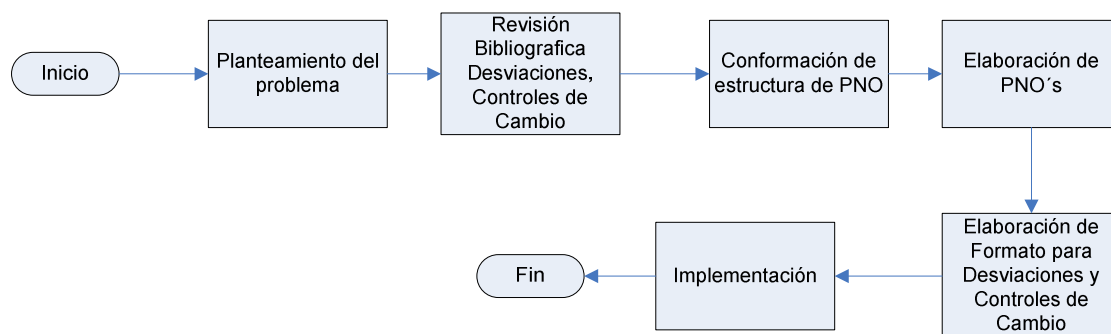
De esta forma se crea la necesidad por parte del Laboratorio Farmacéutico Transnacional de tener procedimientos para el manejo de desviaciones y controles de cambio homologados a los requerimientos solicitados por las entidades regulatorias antes mencionadas y formatos de registro para su generación.

6. OBJETIVOS

1. Establecer la importancia del uso y seguimiento de Desviaciones y Controles de Cambio en un Laboratorio Farmacéutico Transnacional.
2. Elaboración de los procedimientos para la elaboración, seguimiento y control de Desviaciones y Controles de Cambio
3. Indicar cuáles son las implicaciones de no contar con Desviaciones y Controles de Cambio.
4. Determinar la forma en que contribuyen los controles de cambio y las desviaciones en el mantenimiento del Sistema de Calidad de un Laboratorio Farmacéutico Transnacional.

7. MÉTODO Y MATERIALES

7.1 Diagrama de flujo



7.2 Metodología.

Se elaboraron dos procedimientos normalizados de operación, para el manejo, seguimiento y control de desviaciones y controles de cambio respectivamente, los cuales fueron implementados en un Laboratorio Farmacéutico Transnacional para dar cumplimiento a la regulación Mexicana y contemplar lo mencionado en la regulación de Estados Unidos (FDA), la comunidad económica Europea (EMEA) y los descrito por la OMS.

- La estructura de los PNOs fue realizada considerando lo descrito en el Reglamento de Insumos para la Salud , y su contenido y los puntos en el marcados son los solicitados por la FDA en el CFR 21 Partes 58, 210, 211 y 820., por la Comunidad Económica Europea en el anexo 15 de la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura, por la OMS en el Informe técnico 37 del comité de expertos para preparaciones farmacéuticas y fundamentalmente en lo descrito en la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas

prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Noviembre 1995, en el PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, y en la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos 8av edición en el apartado “Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario”

Se elaboraron los formatos para cada PNO en los que son descritos cada uno de los requerimientos para el cumplimiento, seguimiento y documentación de cada uno de ellos

Se realizó la capacitación para el uso de cada uno de estos PNOs y de sus formatos, esta capacitación fue realizada a todo el personal de las áreas de Producción, Calidad, Logística, Ventas, Mantenimiento, Planeación, Asuntos regulatorios, Ingeniería Industrial y Recursos Humanos.

Una vez capacitado el personal fueron distribuidas las copias controladas de los PNO's y se inicio su uso.

Iniciado su uso se continuó con el seguimiento de estos procedimientos, estableciendo su revisión de cada control de cambios y desviación dentro de las reuniones del comité de calidad del Laboratorio Farmacéutico Transnacional, implementando estos dos sistemas como parte de los indicadores clave de calidad con los que cuenta.

8. RESULTADOS

8.1 Desviaciones

Se elaboro el PNO para la elaboración, seguimiento y cierre de desviaciones en el cual se describen los pasos a seguir para realizar la investigación, el seguimiento y el control de las desviaciones generadas en el Laboratorio Farmacéutico Transnacional, en este documento se establece como punto principal el involucramiento del Gerente del área responsable de realizar la investigación de la causa raíz de la desviación, se involucra al responsable sanitario para que este enterado del motivo de la desviación y de las acciones de contención y correctivas a seguir se establece dentro del formato la descripción de los tiempos en los que se realizaran dichas acciones con el fin de evitar la recurrencia de la desviación hasta su cierre.

8.2 Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración, Seguimiento y Cierre de Desviaciones.

Logotipo de la Compañía	Elaboración, Seguimiento y Cierre de Desviaciones.			Página No.
Fecha de Elaboración	Fecha de Vigencia	Fecha Próxima Revisión	Revisión No.	Código

Elaboró		Revisó		Autorizó

I. OBJETIVO

Describir los pasos a seguir para realizar la investigación, el seguimiento y control de toda desviación detectada en cada una de las áreas involucradas en la Fabricación, Distribución y Comercialización de los productos del Laboratorio Farmacéutico Transnacional.

II. ALCANCE

Este procedimiento aplica para la planta en Ciudad de México

III. RESPONSABILIDADES

III.1 Responsable Sanitario

III.2 Gerentes

III.3 Jefes de área

III.4 Personal involucrado en cualquier desviación

IV. DEFINICIONES

IV.1 Desviación Crítica: Una desviación a especificaciones, procesos de manufactura y/o procedimientos normalizados de operación, lo cual pueda generar una o mas de las siguientes ocurrencias:

- a. Efecto adverso a la persona que tomo el medicamento ya sea reversible o irreversible, inmediato o lento.
- b. Acción regulatoria incluyendo en retiro de producto.
- c. Daños a la reputación de la compañía

EJEMPLOS:

-Mezcla de productos

-Mezcla de etiquetas

-Etiquetado erróneo

-Mayor o menor potencia en el producto

-Fecha de caducidad errónea (Mayor caducidad de la aprobada)

-Producto contaminado

-Fabricación del producto fuera de lo indicado en los procedimientos.

IV.2 Desviación Mayor: Una desviación a especificaciones, procesos de manufactura y/o procedimientos normalizados de operación, lo cual pueda generar una o más de las siguientes ocurrencias:

a. Acción regulatoria incluyendo retiro de producto.

b. Daños a la reputación de la compañía

c. Rechazo de lotes

EJEMPLOS:

-Cantidad insuficiente de producto

-Número de lote ilegible

-Mala segregación de lotes del mismo producto

-Irregular pero explicable balance de materiales (Balance alto o bajo)

-Distribución de un producto sin la previa aprobación de Aseguramiento de Calidad.

-Equipo crítico no calibrado o fuera de calibración

IV.3 Desviación Menor: Una desviación a especificaciones, procesos de manufactura y/o procedimientos normalizados de operación, las cuales no afectan la calidad del producto pero aun esta considerada como una desviación a la práctica normal.

EJEMPLOS:

-Cantidad surtida mayor (materiales para acondicionamiento)

-Confuso pero legible número de lote

-Manchas menores en el material de empaque secundario

-Fecha errónea de caducidad (Fecha de caducidad menor a la aprobada)

-Documentación errónea

V. DESARROLLO

V.1 Generales

V.1.1 El Reporte de Desviación (RD) es la herramienta a emplear para el inicio de una investigación ocasionada por un problema de calidad en los insumos, servicios y personal involucrado en la Fabricación, distribución y comercialización de los productos fabricados por el Laboratorio Farmacéutico Transnacional así como problemas de calidad en el producto terminado, esta herramienta nos ayuda a documentar: la causa de la desviación, la ejecución de las acciones remediales, las acciones preventivas y/o correctivas a implementar así como su monitoreo, efectividad y cierre de la misma.

V.1.2 Algunos ejemplos de RD deben cubrir pero no se limitan a:

- a. Resultados fuera de límites durante la fabricación y acondicionamiento de los productos.

- b. Fallas detectadas durante los muestreos regulares de Aseguramiento de Calidad

- c. Rendimiento altos o bajos fuera de los límites establecidos

- d. Resultados de monitoreos ambientales fuera de especificación

- e. Mezclas de insumos y productos

- f. Resultados Fuera de especificación en análisis Físico-químicos y microbiológicos

- g. Equipos o instrumentos fuera de calibración

- h. Fallas en estudios de estabilidad

- i. Falta de documentación en expedientes

- j. Mal comportamiento del personal (No seguimiento a reglamento general de ingreso a planta, mal comportamiento en áreas controladas)

V.1.3 Toda persona que detecte una desviación debe reportarla en forma inmediata a su jefe, quien notificara a través del formato MC0017/F1 la desviación al Jefe de Aseguramiento de Calidad para su seguimiento.

V.1.4 Toda desviación debe ser investigada para determinar la causa raíz y las posibles implicaciones con otros lotes o productos y establecer las acciones de contención así como las acciones correctivas para la solución del problema.

V.1.5 La persona que detecta la desviación describe lo ocurrido y entrega el formato al Jefe de Aseguramiento de Calidad para que identifique el problema y establezca el nivel de severidad del hallazgo, una vez establecido esto coloca el número de reporte el cual se establece de la siguiente manera:

DP-XX-YY000

Donde:

DP = Desviación a proceso

XX = Son las dos primeras iniciales del área donde se detecto la desviación

YY = últimos dos dígitos del año en curso

000 = Es el número consecutivo de la desviación

Ejemplo:

DP-SO-06001 Reporte de Desviación en Sólidos Orales 2006 numero de la desviación 0001

DP-AC-06001 Reporte de Desviación en Acondicionamiento 2006 número de la desviación 0001

V.1.6 Si la desviación es Crítica el Jefe de Aseguramiento de Calidad reporta en forma inmediata a:

a. Director de Aseguramiento y Control de Calidad

b. Director de Planta

c. Director General

V.1.7 El responsable de la desviación describe la causa raíz del problema, así como las Acciones de contención si aplican para remediar en forma temporal la desviación.

V.1.8 El Jefe de Aseguramiento de Calidad o la persona que el designe verifican el cumplimiento de la o las acciones de contención y firma el formato de desviación.

V.1.9 El responsable de la desviación en conjunto con su Gerente describen las acciones correctivas a realizar para evitar la recurrencia del problema, así como el tiempo de ejecución de cada una de ellas.

V.1.10 El Jefe de Aseguramiento de Calidad o la persona que el designe verifican la implementación de las acciones correctivas colocando el porcentaje de avance que se tiene de cada una de ellas en las fechas descritas por el responsable de la desviación hasta su cierre de cada una de ellas.

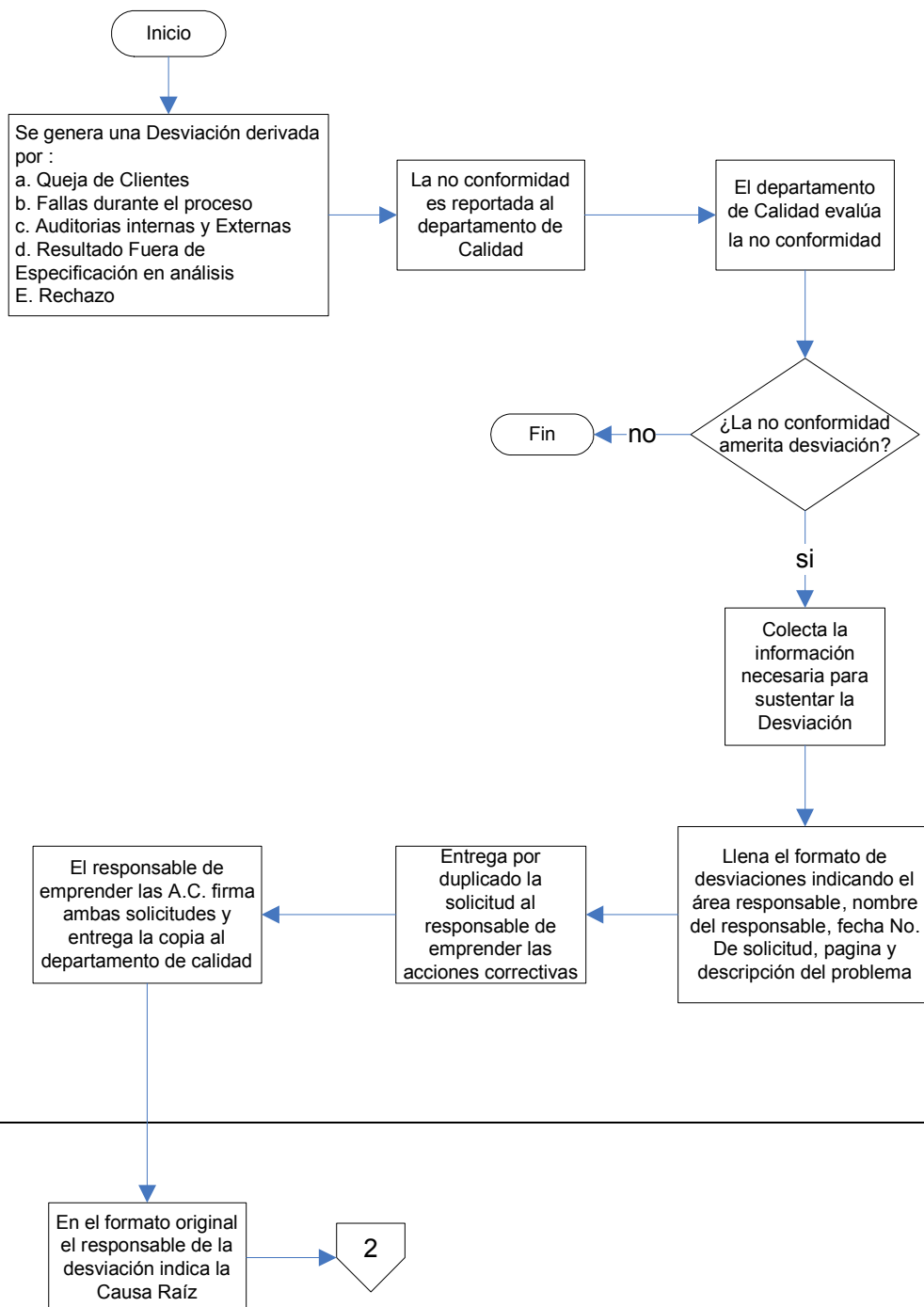
V.1.11 Una vez implementadas cada una de las acciones correctivas descritas por el responsable de la desviación se procede al cierre de la misma, firmando el Jefe de Aseguramiento de Calidad, El Gerente del área involucrada y el Responsable Sanitario.

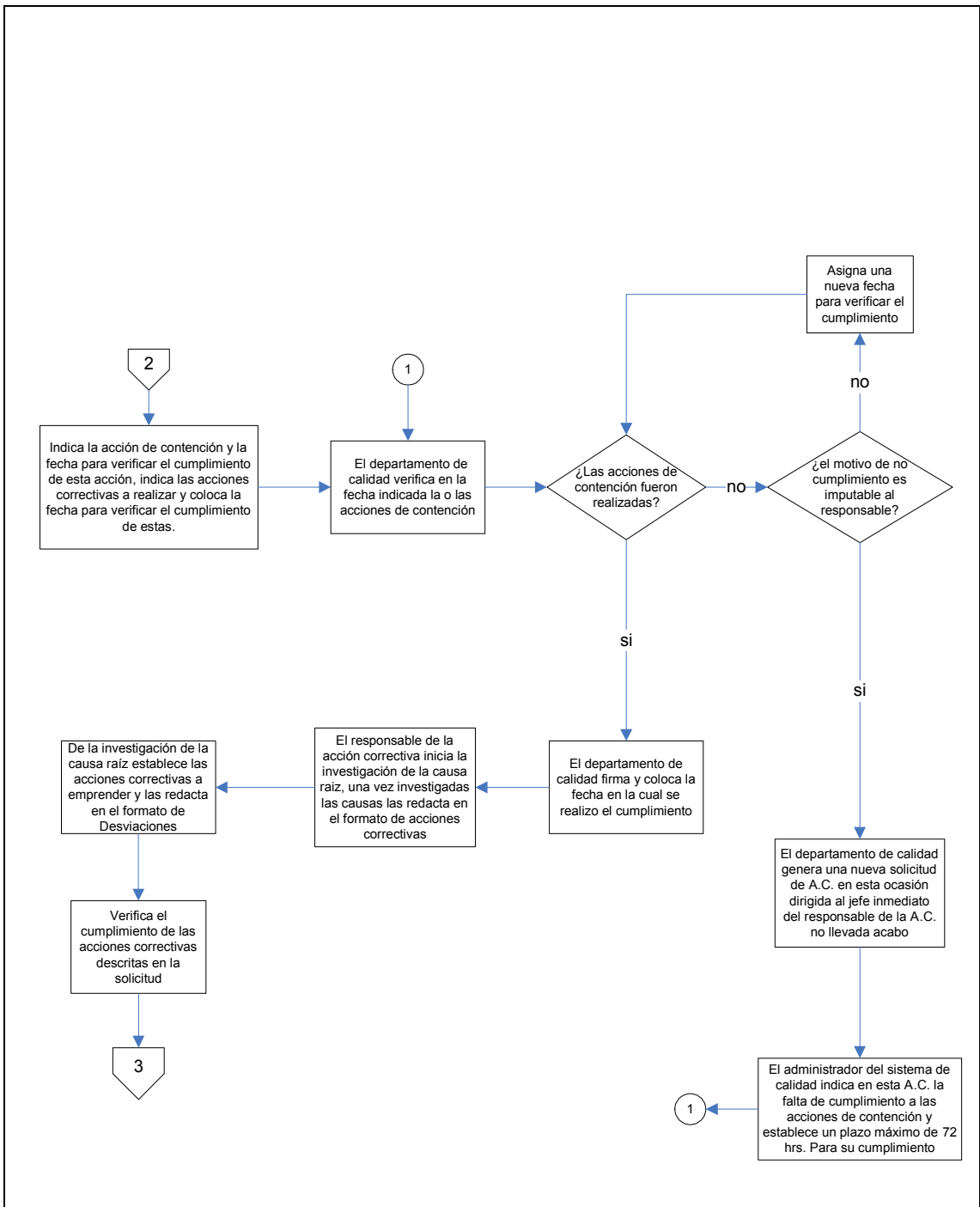
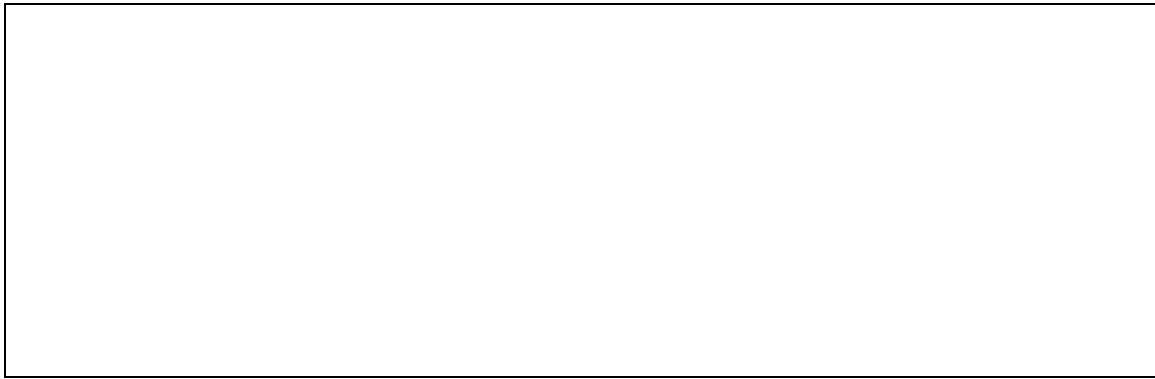
V.1.12 El tiempo para el cierre de cada reporte no será mayor a 30 días, a menos que las acciones correctivas así lo requieran y para un lapso mayor de tiempo debe documentarse en el reporte de desviación.

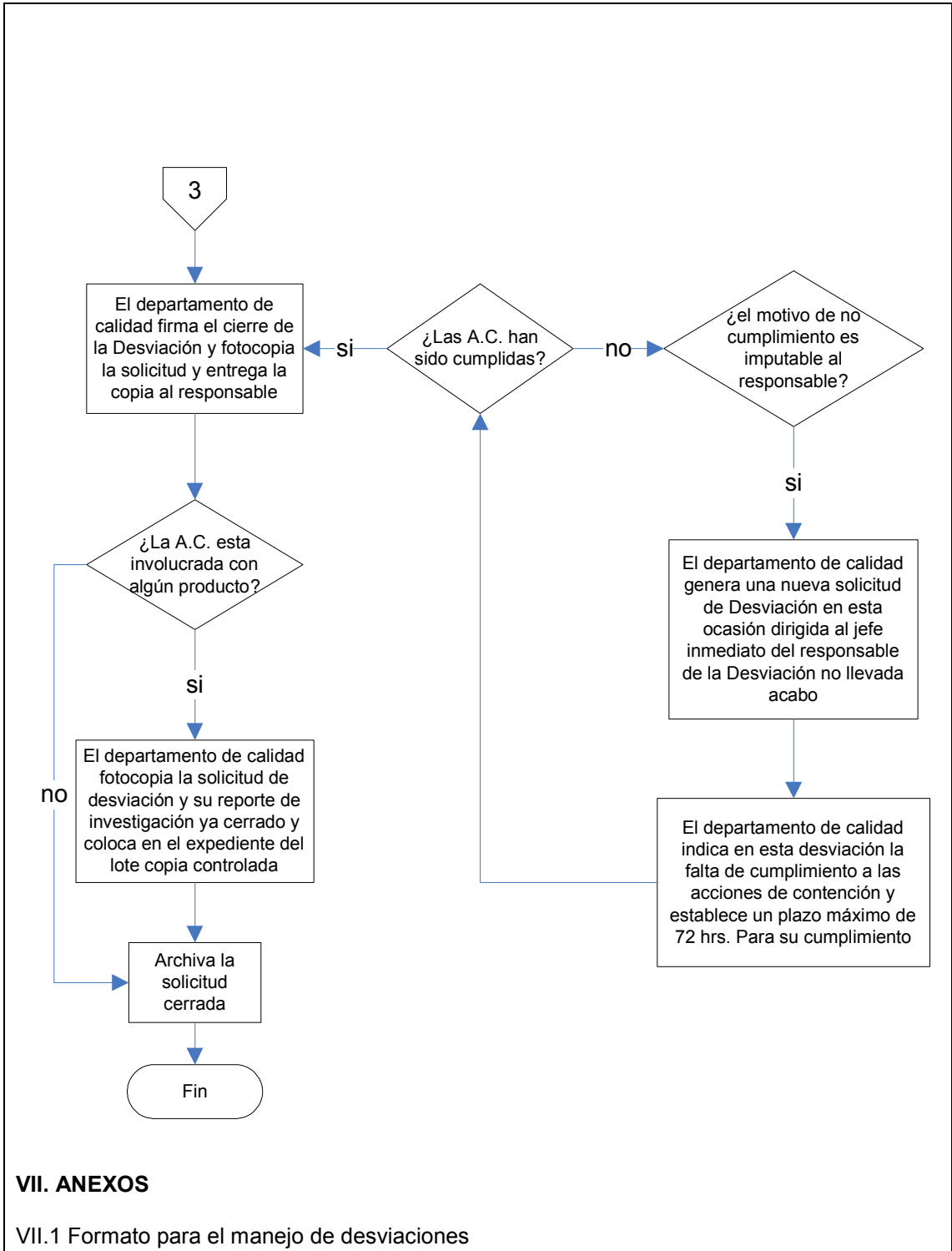
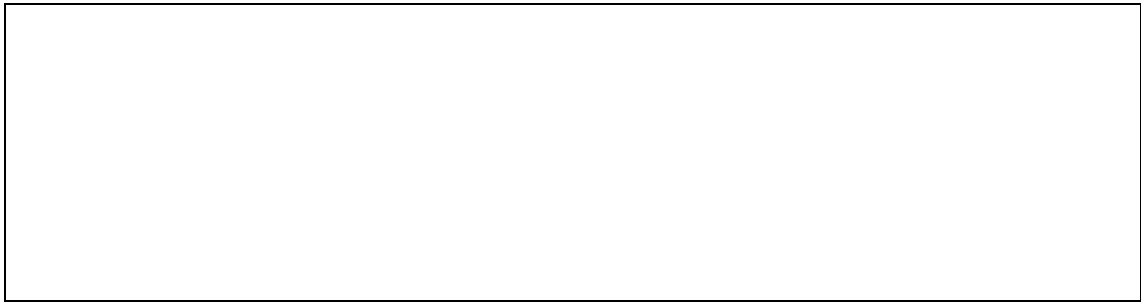
V.1.13 En forma mensual el Jefe de Aseguramiento de Calidad deben generar un reporte de desviaciones con el estatus de cada desviación y presentarlo al comité de calidad

V.1.14 Para el caso de reportes de Desviación que involucren a algún producto el reporte debe ser incluido dentro del expediente de lote del producto involucrado y descrito en el informe de revisión anual de producto.

VI. DIAGRAMA DE FLUJO







VII. ANEXOS

VII.1 Formato para el manejo de desviaciones

Elaboró:
Nombre/Puesto/Fecha/Firma

Acciones de Contención:			
Responsable		Fecha de cumplimiento	
Verifico Cumplimiento		Fecha de Verificación	

Acciones de Correctivas:		Responsable:	Fecha de Implementación

Seguimiento de cierre Acciones Correctivas					
No.	% de Implementación	Verifico Implementación / Fecha	No	% de Implementación	Verifico Implementación / Fecha

Cierre de Desviación		
Jefe Aseguramiento de Calidad Nombre/Firma/Fecha	Gerente de Área Nombre/Firma/Fecha	Responsable Sanitario Nombre/Firma/Fecha

8.3 Controles de Cambio

Se elaboró el PNO para Controles de cambio en el se describe la forma de evaluar ,documentar, dar seguimiento y controlar cualquier cambio que se requiera realizar a la operación de Manufactura, Acondicionamiento y Distribución de los productos fabricados por el Laboratorio Farmacéutico Transnacional, en este documento de describe la importancia de la ejecución de un trabajo multidisciplinario, se involucre a todas las áreas que se vean afectadas por cualquier cambio, se establece también la forma de notificar no solo de manera interna sino a nuestros clientes y principalmente a la autoridad regulatoria en México, con el fin de asegurar que la calidad del producto no sea adulterada.

De esta forma tanto las diferentes Gerencias como el responsable sanitario se mantienen informados de las actividades a realizar de manera oportuna y se asegura una alta responsabilidad y compromiso desde la Gerencia hasta el nivel mas bajo del organigrama de la empresa.

8.4 Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración, Seguimiento y Cierre de Controles de Cambio.

Logotipo de la Compañía	Elaboración, Seguimiento y Cierre de Controles de Cambio.			Pagina No.
Fecha de Elaboración	Fecha de Vigencia	Fecha Próxima Revisión	Revisión No.	Código
Elaboró		Revisó		Autorizó
<p>I. OBJETIVO</p> <p>Establecer el proceso para evaluar, documentar y aprobar los cambios que afecten la calidad de los productos fabricados por un Laboratorio Farmacéutico Transnacional.</p> <p>II. ALCANCE</p> <p>Aplica a todo cambio que se pretenda realizar en el proceso de manufactura y análisis de los productos fabricados</p> <p>III. RESPONSABILIDAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jefe de Aseguramiento de Calidad • Administrador del Sistema de Calidad • Gerente de Producción • Jefes de Producción • Gerente de Desarrollo • Gerente de Control de Calidad • Jefe de control químico • Responsable Sanitario <p>IV. DESARROLLO</p> <p>IV.1 Todo cambio que afecte la formulación, empaque, manufactura y análisis de los productos, es documentado y debidamente aprobado antes de su ejecución aplicando los</p>				

siguientes puntos:

VI.2 El originador del cambio llena el formato "CONTROL DE CAMBIOS" colocando los siguientes datos:

Nombre del Solicitante/ Firma

Puesto

Producto Involucrado

Presentación del producto

Lote (s) afectados

Fecha de solicitud de Cambio

Cambio Propuesto

Propósito del Cambio

IV.3. Una vez llenado el formato lo entrega a su Jefe inmediato quien descarga los siguientes datos:

- Aplica o no aplica el Cambio
- Áreas involucradas en el cambio
- Afectación del Cambio en Materiales, Método, Maquinaria, Mano de Obra y Medio Ambiente

IV.4. Aprobado el formato es entregado al Jefe de Aseguramiento de Calidad quien define los siguientes parámetros:

- Tipo de Cambio Ver anexo 1
- Requerimientos necesarios para el cambio: Validación, Revisión de seguridad, Cambios en la documentación, Capacitación

IV.5. Una vez establecidos los requerimientos necesarios el Jefe de Aseguramiento de Calidad entrega el formato al Responsable Sanitario quien determina si procede el Cambio o no, si procede el cambio, debe indicar si se requiere: Estudios de estabilidad, Evaluación regulativa y Evaluación ambiental.

IV.6. Una vez llenados los puntos anteriores el responsable Sanitario entrega el Formato

de Control de cambios al Jefe de Aseguramiento de Calidad, quien convoca a Junta a los responsables de las áreas involucradas para determinar el diagrama de flujo del cambio propuesto y la matriz de responsabilidades para el cambio.

IV.7. En la Junta se establecen tiempos y responsabilidades dejándolo asentado en la matriz de responsabilidades del formato “CONTROL DE CAMBIOS”

IV.8. Si el cambio es aprobado por los responsables de las áreas involucradas estos Firman el formato de control de cambios para su ejecución.

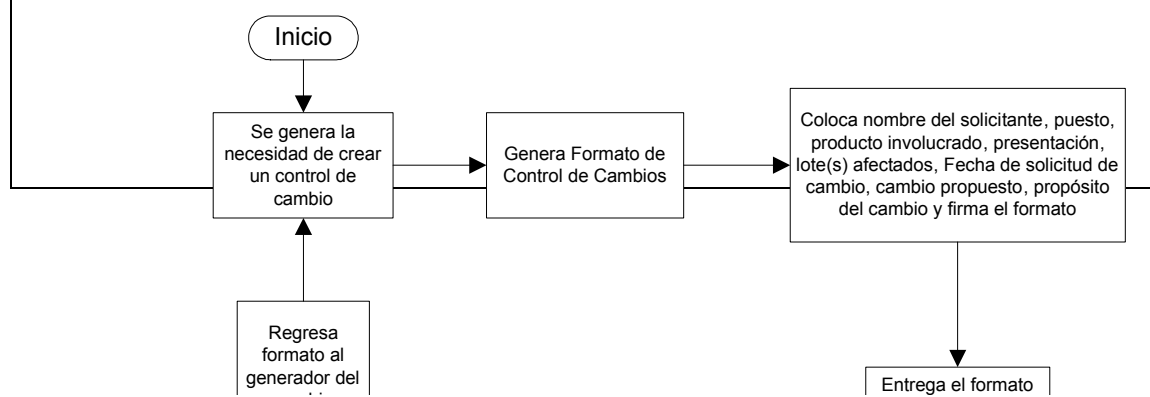
IV.9. Una vez aprobado el cambio se establece la metodología para informar en forma interna, a la COFEPRIS y/o a los clientes Mayoristas según corresponda el nivel de Cambio ver anexo 1.

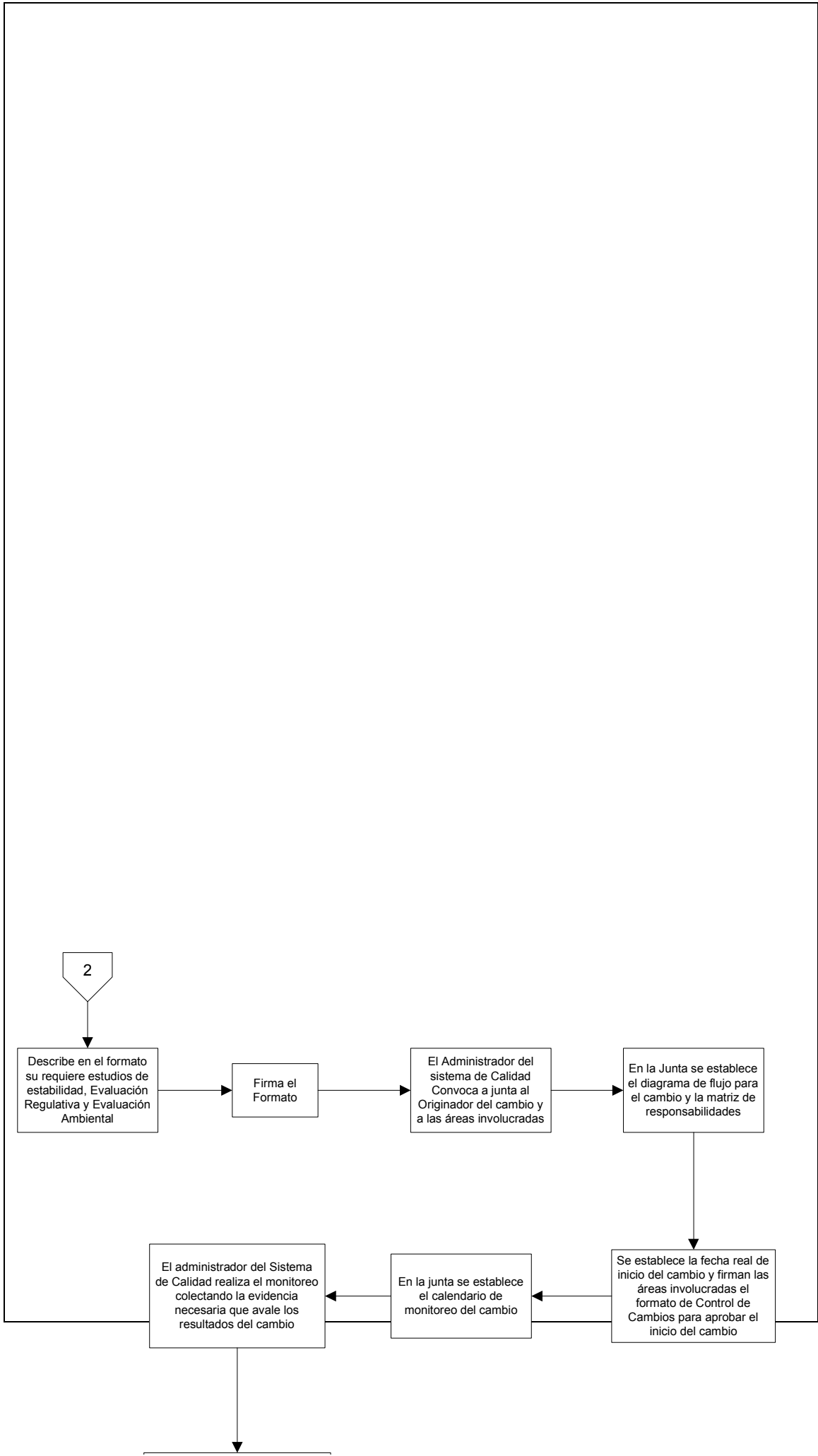
IV.10. El Jefe de Aseguramiento de Calidad una vez aprobado el cambio y descrita la matriz de responsabilidades da seguimiento y documenta la evidencia necesaria para sustentar cada etapa de la matriz de responsabilidades hasta el cierre del Control de Cambios.

IV.11. Concluido el cambio, recabados los resultados y avalados estos por el Gerente de Control de Calidad / Responsable Sanitario, el Jefe de Aseguramiento de Calidad convoca a la junta de cierre del control de cambios a los responsables involucrados en el cambio.

IV.12. El Jefe de Aseguramiento de Calidad presenta los resultados y solicita la firma de aprobación final del cambio.

V. DIAGRAMA DE FLUJO





VI. ANEXOS

VI.1 Niveles de Cambio

VI.2 Formato para Controles de Cambio

VI.1 Niveles de Cambio

VI.1.1 Nivel 1 (Menor)

Nivel de Cambio	Nivel 1 (Menor)			
Tipo de Modificación	Estudios de Estabilidad	Estudios de Perfil de Disolución	Notificación	Documentación de Soporte
Componentes y Modificación de la Formula	Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Interna	R.A.P. ; Formato 1
Sitio de Fabricación	No	No	Interna	R.A.P. ; Formato 1
Tamaño de Lote	Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Interna	R.A.P. ; Formato 1
Manufactura (Equipo)	Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Interna	R.A.P. ; Formato 1
Manufactura (Proceso)	No	No	Interna	R.A.P. ; Formato 1
Sistema Contenedor - Cierre	Un lote en estabilidad a largo plazo	No	Notificación a Cliente Mayorista Interna	R.A.P. ; Formato 1
Empaque Secundario / Corrugado	No	No	Notificación a Cliente Mayorista Interna	R.A.P.; Formato 1
Diseño de Áreas	No	No	Interna	Formato 1

R.A.P.=Revisión Anual de Producto

VI.1.2 Nivel 2 (Mayor)

Nivel de Cambio	Nivel 2 (Mayor)				
Tipo de Modificación	Estudios de Estabilidad	Estudios de Perfil de Disolución	Estudios de Bioequivalencia	Notificación	Documentación de Soporte
Componentes y Modificación de la Formula	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	Como se indica para *Caso A, *Caso B o *Caso C, de acuerdo al tipo de fármaco	Si no se cumple con los perfiles de disolución *Caso A, *Caso B o *Caso C, consultar Nivel 3	COFEPRIS Interna	R.A.P. ; Formato 1
Sitio de Fabricación	No	No	No	COFEPRIS Interna	R.A.P. ; Formato 1
Tamaño de Lote	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	Como se indica para el *Caso B	No	COFEPRIS Interna	R.A.P. ; Formato 1
Manufactura (Equipo)	Si hay estudios previos**: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo Si no hay estudios previos**: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo	Como se indica para el *Caso B	No	COFEPRIS Interna	R.A.P. ; Formato 1
Manufactura (Proceso)	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	Como se indica para el *Caso B	No	COFEPRIS Interna	R.A.P. ; Formato 1
Sistema Contenedor - Cierre	Un lote con 3 meses de estabilidad acelerada, y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	No	No	COFEPRIS Interna	R.A.P. ; Formato 1
Empaque Secundario / Corrugado	No	No	No	COFEPRIS Distribuidor Interna	Proyectos de Marbete actualizados, R.A.P. Formato 1

R.A.P.=Revisión Anual de Producto

VI.1.3 Nivel 3 (Critico)

Nivel de Cambio Nivel 3 (Crítico)					
Tipo de Modificación	Estudios de Estabilidad	Estudios de Perfil de Disolución	Estudios de Bioequivalencia	Notificación	Documentación de Soporte
Componentes y Modificación de la Formula	Si hay estudios previos**: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo Si no hay estudios previos**: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo	Como se indica para *Caso B	Si. (este estudio puede no ser requerido si se ha llevado a cabo una correlación in vivo-in vitro aceptable), de acuerdo a los criterios establecidos	COFEPRIS Interna	R.A.P. ; Formato 1
Sitio de Fabricación	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Tamaño de Lote	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Manufactura (Equipo)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Manufactura (Proceso)	Si hay estudios previos**: un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo Si no hay estudios previos**: tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo	Como se indica para el *Caso B	Si. (este estudio puede no ser requerido si se ha llevado a cabo una correlación in vivo-in vitro aceptable), de acuerdo a los criterios establecidos	COFEPRIS Interna	R.A.P. ; Formato 1
Sistema Contenedor - Cierre	Tres lotes con 3 meses de estabilidad acelerada y el avance del estudio de estabilidad a largo plazo	N/A	N/A	N/A	R.A.P. ; Formato 1
Empaque Secundario / Corrugado	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Diseño de Áreas	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A = No Aplica

R.A.P. = Revisión Anual de Producto

VI.1.4 Explicación de Cambios

***Caso A.** Fármaco de alta permeabilidad y alta solubilidad. Se deben llevar a cabo estudios de disolución donde $Q = 85\%$ en 15 minutos, 900 mL de HCl 0,1 N; Si el medicamento no cumple este criterio, se deben realizar las pruebas descritas en los *Casos B o C.

***Caso B.** Fármaco de baja permeabilidad y alta solubilidad. Se deben llevar a cabo perfiles de disolución con muestreos en puntos múltiples: 15, 30, 45, 60 y 120 minutos o hasta alcanzar la asíntota, en el medio de disolución indicado en la monografía disponible correspondiente. El perfil de disolución de la formulación propuesta y la actual, deben ser similares.

***Caso C.** Fármaco de alta permeabilidad y baja solubilidad. Se deben llevar a cabo perfiles de disolución con muestreos en puntos múltiples: 15, 30, 45, 60 y 120 minutos hasta que el 90% del fármaco se disuelva o bien se alcance la asíntota. La prueba debe llevarse a cada uno en diferentes medios de disolución: agua, HCl 0,1 N y solución amortiguadora a pH 4,5; 6,5 y 7,5 (es decir, son 5 diferentes perfiles de disolución), tanto para la formulación de prueba como la actual. Se puede utilizar un surfactante siempre y cuando su uso esté justificado. El perfil de disolución de la formulación propuesta y la actual, deben ser similares.

Formas de notificación

La notificación interna se realiza por medio del formato de control de cambios, en la junta de aprobación del cambio se notifica a las áreas involucradas.

La Notificación a la COFEPRIS, excepto para cambios en leyendas de empaques secundarios, etiquetas, instructivos, se realiza a través de un oficio

de comunicado dirigido a la COFEPRIS, para el caso de cambio de leyendas esta solicitud de modificación se realiza a través del departamento de la Dirección Médica.

VI.1.5 Ejemplos de Cambios.

❖ NIVEL (1) MENOR

1.1 Componentes y Modificación a la Formula:

a. Eliminación parcial o total de un componente que afecta el color o sabor del producto; cambio del ingrediente de la tinta para impresión por otro ingrediente aprobado.

b. Cambios en aditivos, expresado en porcentaje (p/p) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos:

<i>Aditivo</i>	<i>% Aditivo (p/p) del peso total de la forma farmacéutica</i>
Diluyente	± 5
Desintegrante	
• Almidón	± 3
• Otro	± 1
Aglutinante	± 0,5
Lubricante	
• Estearato de Calcio o Magnesio	± 0,25
• Otro	± 1
Deslizante	
• Talco	± 1
• Otro	± 0,1

Recubrimiento en película	± 1
----------------------------------	---------

Estos porcentajes se basan en el supuesto de que el fármaco en el producto es formulado al 100% de lo expresado en la etiqueta. El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe ser mas de un total absoluto del 5%. (Ejemplo: si en una formulación la cantidad de lactosa disminuye en 2,5% y la celulosa microcristalina aumenta en 2,5%, se tiene un total absoluto del 5%).

1.2 Sitio de Fabricación

Cambio en el sitio de fabricación dentro de la misma instalación, con el mismo equipo, PNOs, condiciones ambientales y controles (por ejemplo, remodelación de la instalación, adición de otra área, etc.).

1.3 Tamaño de Lote

Los cambios en el tamaño de lote efectuados después de otorgado el registro del producto, a tamaños mayores o menores deben ser documentados e informados a la autoridad. El escalamiento de estos debe ser apropiadamente validado.

Cambio en el tamaño de lote de hasta 10 veces el tamaño del lote piloto para estudios clínicos (biolote), donde:

- 1) el equipo de fabricación es del mismo diseño y principio de operación,
- 2) el lote se fabrica cumpliendo las BPF, y
- 3) se utilizan los mismos PNOs y controles, así como la misma formulación y procedimiento de manufactura.

1.4 Equipo de Manufactura

Cambio de un equipo a otro equivalente.

1.5 Proceso de Manufactura

Cambios en los parámetros del proceso, tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación dentro de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.

1.6 Sistema Contenedor-Cierre

Cambio en el tamaño del sistema-contenedor cierre fuera del rango probado y aprobado.

1.7 Empaque Secundario / Corrugado

Cambio en tamaño de caja individual, Cambio en distribución de Textos en Caja Individual, Cambio en Cantidad de piezas por corrugado, Cambio en forma de Acomodo en Corrugado, Generación de Combos (2 x 1, Ofertas, etc).

1.8 Diseño de Áreas

Modificación a algún área General en la cual no se realice ninguna operación unitaria para algún producto (Pasillo General, Baños, Acceso a planta, etc.)

❖ NIVEL (2) MAYOR

Componentes y Modificación de la Formula:

a. Cambio en el grado técnico de un aditivo.

b. Cambios en aditivos, expresados como porcentaje (p/p) del total de la formulación, mayor que los indicados para el cambio Nivel 1 pero menor o igual que los siguientes rangos

<i>Aditivo</i>	<i>% Aditivo (p/p) del peso total de la forma farmacéutica</i>
Diluyente	± 10
Desintegrante	

• Almidón	± 6
• Otro	± 2
Aglutinante	± 1
Lubricante	
• Estearato de Calcio o Magnesio	± 0,5
• Otro	± 2
Deslizante	
• Talco	± 2
• Otro	± 0,2
Recubrimiento en película	± 2

Estos porcentajes se basan en el supuesto de que el fármaco en el producto es formulado al 100% de lo expresado en la etiqueta. El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe ser más de un total absoluto del 10%.

2.2 Sitio de Fabricación

Cambio del sitio de fabricación a otra instalación, con el mismo equipo, PNOs, condiciones ambientales y controles.

2.3 Tamaño de Lote

Cambio en el tamaño de lote de mas de 10 veces el tamaño del lote piloto para estudios clínicos (biolote), donde:

- 1) el equipo de fabricación es del mismo diseño y principio de operación,
- 2) el lote se fabrica cumpliendo las BPM, y
- 3) se utilizan los mismos PNOs y controles, así como la misma formulación y procedimiento de manufactura.

2.4 Equipo de Manufactura

Cambio en el tamaño de lote de mas de 10 veces el tamaño del lote piloto para estudios clínicos (biolote), donde:

- 1) el equipo de fabricación es del mismo diseño y principio de operación,
- 2) el lote se fabrica cumpliendo las BPF, y
- 3) se utilizan los mismos PNOs y controles, así como la misma formulación y procedimiento de manufactura.

2.5 Proceso de Manufactura

Cambios en los parámetros del proceso, tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación fuera de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.

2.6 Sistema Contenedor Cierre

Cambio del fabricante del sistema contenedor-cierre.

2.7 Empaque Secundario / Corrugado

Cambio en leyendas del empaque secundario.

2.8 Diseño de Áreas

Modificaciones a áreas en las cuales se realiza algún tipo de operación unitaria

VI.1.3 Nivel 3 (Crítico)

3.1 Componentes y modificación de la formula

a. Cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los aditivos, en un producto conteniendo un fármaco de rango terapéutico estrecho, fuera de los rangos indicados en Nivel 1.b.

b. Fármacos que no cumplan el criterio de disolución para *Caso A, *Caso B o *Caso C.

c. Cambios en los rangos de aditivos, en productos conteniendo fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad, fuera de los rangos indicados en Nivel 1.b.

d. Cambios en los rangos de aditivos, para todos los productos, fuera de los rangos indicados en Nivel 2.b.

3.2 Sitio de Fabricación

N/A

3.3 Tamaño de lote

N/A

3.4 Equipo de Manufactura

N/A

3.5 Proceso de Manufactura

Cambios en el tipo de proceso, tal como de granulación húmeda a compresión directa de un polvo seco.

3.6 Sistema de Contenedor Cierre

N/A

3.7 Empaque Secundario / Corrugado

N/A

3.8 Diseño de Áreas

N/A

VI.2 Formato Control de Cambios

	¿Modificación de documentación requerida?			
	¿Capacitación requerida?			

Elaboró:
Nombre/ Firma/ Fecha

SI NO

Responsable Sanitario	¿Requiere estudios de estabilidad?			
	¿Evaluación regulatoria?			
	¿Evaluación ambiental?			

Elaboró:
Nombre/ Firma/ Fecha

Diagrama de flujo

Matriz de responsabilidades:			
Etapas	Responsable / área	Fecha compromiso	Firma

9. ANALISIS DE RESULTADOS

La importancia de la implementación de estos dos sistemas (Desviaciones y Controles de Cambio), como parte integral del sistema de calidad del Laboratorio Farmacéutico Transnacional es la de controlar desde el desarrollo, fabricación, acondicionamiento, almacenamiento y distribución los medicamentos ahí fabricados, esto con el fin de asegurar que las condiciones de desarrollo del producto con las cuales fue registrado, se mantengan y se siga cumpliendo con la calidad adecuada del producto durante la vida útil del mismo, con esto no se pretende marcar que los cambios son prohibitivos todo lo contrario a cualquier producto se le pueden realizar las modificaciones que así se requieran con el fin de mejorar su calidad, siempre y cuando estos cambios sean documentados y se realicen todas las pruebas necesarias para asegurar que su calidad no ha sido adulterada y se mantiene su eficacia para lo cual este destinado.

10. CONCLUSIONES

El uso de estas dos herramientas es inevitable y necesario para toda industria farmacéutica, el compromiso social que representan para la población nacional y mundial es muy grande motivo por el cual en cuestiones de control de calidad nunca está de más el controlar de una forma más estricta la calidad de los medicamentos fabricados, almacenados y distribuidos en nuestro país y el mundo.

Se elaboraron los dos procedimientos que regulan desviaciones y controles de cambio dentro del Laboratorio Farmacéutico Transnacional, en estos documentos se realiza un importante énfasis en el involucramiento de las Gerencias y del Responsable Sanitario como figura relevante para el marco regulatorio en México, esto con el fin de asegurar que la calidad del productos es constante.

Las implicaciones de no contar con estos dos documentos en el Laboratorio Farmacéutico Transnacional, tendrían implicaciones de no cumplimiento regulatorio, no solo con México sino con los principales países a los cuales se exportan los productos, además de ocasionar un desorden el control y aseguramiento de la calidad de los productos, ya que no se le daría una correcta trazabilidad en cuestión de modificaciones a la producción, control, almacenamiento y distribución de los productos perdiéndose con ello la historia de vida del producto lográndose con ello que los productos cuyas modificaciones no sean documentadas correctamente no cumplan con el propósito para el cual fueron desarrollados.

El no seguimiento y manejo de desviaciones ocasionaría que frecuentemente se repitieran los errores que pudieran haber sido corregidos, generando mala calidad en el producto y posibles daños a la salud.

De esta forma se observa la gran contribución que tiene el implementar estos documentos en el Laboratorio Farmacéutico Transnacional obteniendo como principales ventajas:

1. Mantenimiento de la calidad de los productos
2. Prevención de fallas y recurrencias de problemas
3. Mantenimiento al estado validado de procesos y métodos
4. Mejora continua de procesos y sistemas
5. Cumplimiento regulatório a nivel Nacional e Internacional
6. Alta competitividad

11. BIBLIOGRAFIA

1. CFR 21 (Code of Federal Regulations), Title 21; Partes 58, 210, 211 y 820.
2. Eldon Henson, Conducting Effective Annual Product Reviews, 2002, Journal of GXP Compliance, 6(2)pp. 2-9.
3. European Commission Guide to Good Manufacturing Practice Annex 15, Qualification and validation, July 2001.
4. Final Version of Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, 2001; European Commission, Brussels.
5. John E. Snyder. Corrective and Preventive Actions: Planning to Achieve Sustainable GMP Compliance, Journal of GXP Compliance, 6(3), 2002.
6. Juran J.M. "Quality Control Handbook", 3^a ed., Edit. McGraw-Hill, USA, pág. 620-654 ,1995.
7. Kevin O'Donnell, Anne Greene. A Risk Management Solution Designed To Facilitate Risk-Based Qualification, Validation, and Change Control Activities Within GMP and Pharmaceutical Regulatory Compliance Environments in the EU, Journal of GXP Compliance, 10(4), 2006.
8. Kevin O'Donnell, Anne Greene, Failure Modes: Simple Strategies for Improving Qualitative Quality Risk Management Exercises during Qualification, Validation, and Change Control Activities, Journal of Validation Technology, Vol.13, 2007.
9. Lee J.Y.m, Documentation requirements for preapproval inspections, Pharmaceutical Technology, 17(3), pp. 154-164, 1993.
10. Ley General de Salud, Estados Unidos Mexicanos, ultima reforma DOF 19-06-07

11. Lock D., Smith D.J., "Como Gerenciar la Calidad Total", Edit. Legis, Colombia, pag. 58-84, 1990.
12. Munro-faure L., "La Calidad Total en Acción", Edit. Financial Times, España, pág. 17-34, 99-124, 1994.
13. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Noviembre 1995.
14. Reglamento de Insumos para la Salud, Estados Unidos Mexicanos Febrero 1988.
15. Sydney H. Willing., Murria M. Tuckerman., William S. Hitchings IV., , "Good Manufacturing Practice for Pharmaceuticals", Edit. Marcel Dekker, INC. USA, pág. 73-77, 1982.
16. WHO Technical Report Series WHO EXPERT COMMITTEE ON ESPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICALS PREPARATIOS Thirty-seventh Report Geneva 2003.