



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**Buenas Prácticas de Fabricación para un laboratorio de  
Investigación y Producción de Biológicos**

*Trabajo Monográfico de Actualización*

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICA  
FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA  
Lucía Gabriela Vázquez López**

**MÉXICO, D.F.**

**AÑO  
2008**





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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos

**VOCAL:** Profesor: Ernestina Hernández García

**SECRETARIO:** Profesor: Iván Alejandro Franco Morales

**1er. SUPLENTE:** Profesor: Raúl Lugo Villegas

**2° SUPLENTE:** Profesor: Sonia Mayra Pérez Tapia

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** Facultad de Química, UNAM.  
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.

**ASESOR DEL TEMA:** Iván Alejandro Franco Morales

---

**SUSTENTANTE(S):** Lucía Gabriela Vázquez López

---

## **Agradecimientos**

A la Facultad de Química, por todos los conocimientos que me ha brindado.  
Por los excelentes profesores no sólo en lo académico que en ella conocí, los cuales han llevado a la Universidad Nacional Autónoma de México a ser la gran Institución que es.

Al equipo de trabajo del Dr. Sergio Estrada Parra de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, por todas las facilidades y apoyo que me brindaron para la realización de este trabajo. En especial a la Dra. Sonia Mayra Pérez Tapia.

Al M. en I. Iván Franco Morales por su asesoramiento y guía.

A la Q. F. B. Liliana Domínguez Cambrón

A la Q. F. I. Wendoly Vázquez Martínez

Al Q. F. B. Manuel Suárez Méndez

Por todo su apoyo y contribuciones en la elaboración de este trabajo.

## **Dedicatorias**

Este trabajo de gran relevancia en lo académico, profesional y personal lo dedico con todo mi cariño y profundo agradecimiento a:

Dios: quien es el origen de mi ser y quien siempre me ha colmado de amor por medio de las personas que me rodean.

Mis papás: por darme lo mejor de ellos en cada momento, por su amor incondicional, su ejemplo, educación, pero sobre todo por darme las herramientas para crecer y salir adelante.

Mis hermanos: por su amor, paciencia, compañía, por su admirable ejemplo de vida.

Junto con mis papás son las personas que más amo e importantes en mi vida, ¡son mi equipo, mis cimientos!

Mi abuelita Guille: por todo su cariño, cuidados, fortaleza y ternura.

A abuelitos Manuel y Carmen: por su generosidad, cuidados y cariño que me dieron en vida y me siguen dando desde el cielo junto con mi primo Francisco.

A mis tíos, primos, sobrinos y cuñado: por todos los momentos compartidos y la alegría que imprimen a mi vida.

Mis entrañables amigos: por todo lo que hemos vivido juntos, por su agradable compañía, por ser mis confidentes y por todo lo que han aportado a mi vida.

Los S de J: por su amistad y ejemplo de vida

De manera muy especial lo dedico a:

Marcelino Gómez Velasco: a quien admiro profundamente y no tengo palabras para agradecer todo lo que me ha enseñado como profesor, jefe y amigo.

Gumaro Viacobo Flores: Por su nobleza, generosidad, apoyo, por que compartimos nuestras raíces.

Lic. Lorena Ávila: Por su profesionalismo y calidad humana, por ser el punto que marca un antes y un después.

## **ÍNDICE**

<b>Objetivos</b>	8
<b>Introducción</b> (Definición y características del TRANSFERÓN)	9
<b>Capítulo I.</b> Antecedentes	11
<b>Capítulo II.</b> Marco Regulatorio	22
<b>Capítulo III.</b> Información del caso en estudio	29
<b>Capítulo IV.</b> Observaciones de campo	34
<b>Capítulo V.</b> Propuesta de un sistema de autoevaluación (Auditorías Internas) en conjunción con las 7 Herramientas de la Calidad	37
<b>Capítulo VI. Resultados</b>	77
<b>Capítulo VII. Análisis de resultados</b>	79
<b>Capítulo VIII. Conclusiones</b>	82
<b>Bibliografía</b>	84

## **Objetivo General**

Revisar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación en la producción del TRANSFERÓN oral, la cuál se lleva a cabo en el laboratorio de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional (IPN), por medio de una visita a las instalaciones. Con la finalidad de recabar información para proponer un sistema de autoevaluación.

## **Objetivos Específicos**

- Realizar una visita a las instalaciones de la ENCB del IPN, para verificar que el proceso de fabricación del TRANSFERÓN oral cumple con los requerimientos que establece la PROY-NOM-059-SSA1-2004 de Buenas Prácticas de Fabricación.
  
- Proponer una guía de autoevaluación adecuada al proceso de fabricación del TRANSFERÓN oral, tomando como base las observaciones recabas en la visita de evaluación.
  
- Emplear la guía de autoevaluación como marco de referencia para la realización de una auditoría interna y determinar las fortalezas y debilidades del proceso de fabricación del TRANSFERÓN oral.
  
- Analizar la información obtenida en la autoevaluación (Auditoría Interna), por medio de las 7 Herramientas de la Calidad con la finalidad de establecer oportunidades de mejora.



## INTRODUCCIÓN

A lo largo del desarrollo de la humanidad, la creación de medicamentos ha jugado un papel de suma importancia, ya que tiene un impacto directo en la salud de los seres vivos.

En respuesta a esta necesidad básica de salvaguardar la salud, es que surge la Industria Química Farmacéutica. La cual a lo largo de su historia ha tenido incidentes desafortunados que han costado la vida a miles de seres humanos.

Basados en lo anterior se vio la necesidad de establecer parámetros que garanticen la producción de medicamentos seguros y de calidad.

Actualmente estos requisitos se conocen con el nombre de Buenas Prácticas de Fabricación y deben ser observados por todos los fabricantes de medicamentos e insumos para la salud.

En la ENCB del IPN, está en desarrollo el proceso de fabricación del inmunomodulador TRANSFERÓN oral, el cuál de acuerdo a varios protocolos de Investigación Clínicos se ha visto que es un importante coadyuvante en el combate de enfermedades virales, autoinmunes e infecciosas. Para poder cumplir con los requerimientos regulatorios vigentes, su producción debe hacerse con base en las Buenas Prácticas de Fabricación.

El llevar a cabo la implementación de las Buenas Prácticas de Fabricación en la producción del TRANSFERÓN, es un proceso que implica un gran esfuerzo y compromiso de todo el personal en todos los sentidos, pero en definitiva es una inversión que se transforma en una fortaleza que les permitirá ser competitivos; ya que podrán garantizar que el producto es seguro y adecuado para consumo humano.

De no cumplirlas, el proceso se verá ensombrecido una y otra vez por quejas y devoluciones ocasionadas por la distribución de producto fuera de especificaciones, el cuál por su naturaleza puede tener serias repercusiones directas en la salud de los consumidores.

Para poder llevar a cabo esta revisión se realizará una visita a las instalaciones y con las observaciones recabadas se pretende formular una guía que sirva para llevar a cabo un ejercicio de verificación, la cuál es de suma importancia; ya que

nos permitirá hacer una evaluación adecuada, completa, objetiva y sistemática sobre cada uno de los aspectos que deben ser revisados de acuerdo a lo que marca la legislación.

Esta información será de gran utilidad, ya que nos permitirá conocer las condiciones de la producción, las cuales pueden ser analizadas por medio de las 7 Herramientas de la calidad, con lo cuál se podrá identificar las causas de las oportunidades de mejora para desarrollar acciones correctivas y preventivas adecuadas.

Todo esto está enfocado a construir un proceso robusto que permita establecer no sólo acciones correctivas sino todo un sistema de mejora continua, que lo convierta en un proyecto competitivo a nivel nacional e internacional, lo cuál será muy benéfico para la Industria Química Nacional; ya que en la actualidad hay muy pocos laboratorios nacionales en esta rama.

# Capítulo I

## ANTECEDENTES

### **TRANSFERÓN oral**

El TRANSFERÓN oral, es una de las presentaciones del Factor de Transferencia (Extracto Dializable de Leucocitos), producto de la diálisis de leucocitos provenientes de una unidad de sangre, (450mL aproximadamente) de origen humano.

#### Factor de Transferencia

La transferencia de la respuesta inmune celular de un donador inmune a uno no inmune fue descrita por primera vez a principios de los años 40's por Landsteiner y Chase, quienes utilizaron células de exudado peritoneal de cobayos sensibilizados que administraron a animales.

En 1949 Lawrence demostró por medio de intradermoreacciones que la transferencia celular también era posible en humanos. Siguiendo con esta línea de investigación en 1955 junto con su equipo de colaboradores probaron que la hipersensibilidad cutánea tardía ó DTH (de las siglas en inglés de *delayed type hypersensitivity*) podía ser transferida utilizando extractos solubles de leucocitos. Al componente activo de estos extractos celulares se le llamó "Factor de Transferencia" (FT).

En este mismo año concluyeron que dicho FT era diferente a los anticuerpos, ya que al hacerlo pasar a través de una membrana de diálisis con un corte molecular de 20,000 Da, observaron que no perdía su capacidad biológica.

Actualmente se sabe que la preparación que originalmente se llamó Factor de Transferencia, es en realidad un conjunto de moléculas, llamadas extractos dializables leucocitarios o DLE, por las siglas en inglés de *dialyzable leukocyte extracts* [1].

Los extractos dializables leucocitarios atrajeron la atención de más investigadores y en 1972 Fudenberg y col. demostraron que dichos extractos además de transferir la respuesta inmune celular (RIC), eran capaces de inhibir la migración de macrófagos de una manera antígeno específica en diferentes estados de inmunodeficiencias - por ejemplo, en pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich [2], y que la RIC perduraba por más de seis meses.

Se ha establecido que una unidad de extracto dializable leucocitario proviene del rompimiento del paquete de leucocitos ("buffy coat") de una pinta de sangre (450 mL), ó de células linfoides obtenidas del bazo, seguida de un proceso de diálisis donde se obtiene la fracción de bajo peso molecular que dializa; esta fracción al ser analizada con mayor detalle, se encontró que contiene diversas especies químicas, muchas de ellas con actividad biológica [3].

Por lo anterior el término factor de transferencia (FT) se reserva únicamente a los componentes del DLE que transfieren la respuesta de linfocitos T de una manera antígeno específica y que tienen un peso molecular comprendido entre 3,500 y 6,000 Da. Sin embargo coloquialmente se usa indistintamente Factor de Transferencia y Extracto Dializable de Leucocitos.

Esta fracción antígeno específica contiene una multitud de diferentes factores de transferencia (FT's) que corresponden a la suma de las experiencias inmunes del individuo de donde se obtiene el DLE.

### *Mecanismo de acción*

Hasta el día de hoy, el mecanismo de acción exacto no ha sido descrito, sin embargo se sabe que el FT funciona como un inmunomodulador poli específico que ayuda a restablecer la respuesta inmune celular principalmente por la inducción de la producción de  $\gamma$  endógeno.

Sin embargo existen varias hipótesis sobre el mecanismo de acción, basadas en el conocimiento que se tiene sobre el sistema inmunológico, mismas que requieren de mayor número de experimentos para comprobarlas o descartarlas.

## Aplicaciones

Los Padecimientos en los que se ha empleado exitosamente el DLE son:

<b>ENFERMEDADES AUTOINMUNES</b>	<b>ENFERMEDADES INFECCIOSAS</b>	<b>INMUNODEFICIENCIAS SEVERAS</b>
<p><b>A. Órgano no específico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Lupus eritematoso crónico discoide</li><li>•Síndrome de Behcet</li></ul>	<p><b>A. Hongos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Candidiasis mucocutánea crónica</li><li>• Histoplasmosis diseminada</li><li>• Coccidioidomicosis diseminado</li></ul> <p><b>B. Virus</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Citomegalovirus</li><li>• Herpes zoster</li><li>• Sarampión</li><li>• Otros</li></ul> <p><b>C. Micobacterias</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tuberculosis</li><li>• Lepra</li><li>• <i>Mycobacterium fortuitum</i></li></ul> <p><b>D. Protozoarios</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leishmaniasis cutánea</li></ul> <p><b>E. Cáncer</b> (principalmente cuando tienen etiología viral) o para evitar metástasis específicas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Osteosarcoma</li><li>• Hipernefoma</li><li>• Cáncer de mama</li><li>• Carcinoma nasofaríngeo</li></ul>	<p><b>A. Defectos congénitos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome de Wiskott-Aldrich</li><li>• Ataxia telangiectasia</li><li>• Síndrome de inmunodeficiencia severa combinada</li><li>• Síndrome parcial de Di George</li><li>• Disgamaglobulinemia con defectos en inmunidad celular</li></ul>

Tabla 1 [4]

## **Buenas Prácticas de Fabricación**






El término Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) o Good Manufacturing Practices (GMP's) se define como el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso [5].

La creación de las Buenas Prácticas de Fabricación es el resultado del interés de la Industria Farmacéutica en conjunto con el gobierno por proteger la salud del paciente, ya que a lo largo de su historia ha habido sucesos que lamentablemente han afectado severamente la salud o incluso causado la muerte.

Los sucesos que se consideran un parte aguas son el uso del dietilenglicol por un farmacéutico de Tennessee como diluyente para la sulfanilamida (un precursor de los antibióticos) lo cual provocó la muerte de más de cien personas. Otro caso fue la ingesta de Talidomida por parte de mujeres embarazadas, ya que al fin de la gestación se hicieron evidentes serios daños en los neonatos.

Este último incidente impulsó la enmienda a los documentos vigentes en ese momento en EE.UU. lo cual dio lugar a la creación de la primer guía de Buenas Prácticas de Fabricación y a la consolidación de organismos regulatorios como lo es la Food and Drug Administration (FDA).

Debido al interés que despertó, esta Guía fue objeto de un arduo trabajo que la modificó y enriqueció; así en 1978, se promulgaron las Buenas Prácticas de Fabricación, en las cuáles se incluían los siguientes puntos:

-  Garantía de calidad de las materias primas
-  Registros de las etapas de proceso
-  Estándares de limpieza y seguridad
-  Calificación del personal de fabricación
-  Control del proceso y la producción

🚦 Almacenamiento y distribución de productos

🚦 Auditorías internas

### **Normatividad mexicana**

Mientras esto acontecía en EE.UU, en México, diversos organismos comenzaron a mostrar interés en el tema de la seguridad del paciente. Es por esto que el sector privado, representado por la Asociación Nacional de Ciencias Farmacéuticas y la Asociación Farmacéutica Mexicana, dieron a conocer en 1983, la primera Guía (la cuál se conoció como “Guía Azul”) para efectuar Prácticas Adecuadas de Manufactura en la Industria Farmacéutica.

Ante la necesidad de contar con un organismo revisor de dicha Guía se conforma en 1985, la Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (CIPAM), la cual incluye entre sus miembros a diverso grupos de diferentes ámbitos relacionados con la industria farmacéutica.

Esto tuvo como resultado la publicación de la segunda edición en 1988.

Aunado a esto, en 1984 fue publicada la Ley General de Salud, cuyo objetivo fue proteger la salud en todos los sectores de la población. Esta ley fue revisada y modificada en el año 1992, donde se establece que la SSA, es el organismo que ejerce el control sanitario a través de un sistema de validación de procesos, teniendo como base las Buenas Prácticas de Manufactura, lo que hace que ambas partes, la SSA y la industria farmacéutica cuenten con la documentación necesaria para facilitar el proceso de verificación sanitaria y al mismo tiempo, facilitar la adopción de medidas internacionales de calidad para la fabricación de medicamentos, lo cuál dio lugar a la creación de normas definidas que garantizan la seguridad de los medicamentos. **[6]**

En 1994, la Dirección General de Insumos para la salud presenta el anteproyecto de norma para la aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación en la industria farmacéutica, el cual contaba con 24 capítulos y fue dada a conocer en el Diario

Oficial de la Federación. Posteriormente el 24 de noviembre de 1995 se publica el proyecto de Norma Oficial Mexicana con 27 capítulos.

El 31 de julio de 1998 se publica en el diario mencionado la versión final de la norma NOM-059-SSA1-1993 con 15 capítulos, la cual es modificada el 6 de octubre de 2005 por el PROY-NOM-059-SSA1-2004, sin embargo debido a que aún no entra en vigor, al norma que sigue en vigor es la NOM-059-SSA1-1993.

La implementación y seguimiento de las BPF's toman mayor importancia si consideramos el fenómeno de globalización que actualmente estamos viviendo, ya que la competitividad se vuelve un punto crítico para la supervivencia de las empresas. En este caso las BPF's son una alternativa segura, eficaz y ampliamente avalada.

En resumen, el seguimiento de las BPFs es una base sólida que nos permite realizar cada una de las etapas involucradas en la fabricación de medicamentos y productos biológicos con calidad.

### **Calidad**

La Norma Internacional ISO 9000:2000, define Calidad como el grado en el que el conjunto de Características inherentes cumple con los requisitos., entendiéndose por característica: rasgo diferenciador y por requisito necesidad o expectativa establecida, generalmente implícita u obligatoria.

En general, se puede decir que calidad abarca todas las cualidades con las que cuenta un producto o un servicio para ser de utilidad a su destinatario final. Esto es, un producto o servicio es de calidad cuando sus características, tangibles e intangibles, satisfacen las necesidades de sus usuarios. Entre estas características podemos mencionar el precio y la economía de su uso, durabilidad, seguridad, facilidad y adecuación de uso. Todo esto le otorga a un producto la llamada calidad al consumidor; sin embargo, aunque ésta es la más importante, muchas veces se deben definir otros tipos de calidad relacionados con su planeación, control, y mejoramiento.

Esto nos lleva a clasificarla, encontrando así que existen dimensiones de la calidad como la conformancia y el diseño:



La calidad de conformancia es el conjunto de características dadas a un producto durante su proceso de elaboración, las cuales deben ajustarse a lo especificado en su diseño.

La calidad de diseño constituye el conjunto de características que satisfacen las necesidades del consumidor potencial, y que permite que el producto pueda tener factibilidad tecnológica de fabricación.

Como ya se ha mencionado actualmente para el ámbito farmacéutico, al igual que para el resto de las empresas, el ser competitivos se vuelve un asunto de supervivencia, he ahí la importancia de desarrollar el hábito de buscar continuamente cambios favorables.

Este cambio generalmente implica un cambio de cultura, el cuál se consolida si se logra desarrollar una organización de aprendizaje. Este concepto sostiene que conforme las personas aprenden continuamente de su experiencia y transfieren este conocimiento a situaciones nuevas, la organización desarrolla la capacidad y los recursos para crear e influir en su propio futuro. Una organización de aprendizaje es posible si su administración promueve una cultura en la que se motive a su personal a buscar continuamente cambios que tomen ventaja de las oportunidades que se presenten para ser más competitivos. La administración por Calidad Total (TQM, por sus siglas en inglés) constituye una excelente opción para este sistema administrativo. Sin embargo, el TQM es un concepto de tipo cultural y no un conjunto de procedimientos que puedan ser fácilmente instalados en una organización.

EL TQM debe ser una parte integral del plan estratégico, y establecerse a lo largo y ancho de una empresa, facultando a los empleados para aprender de su experiencia, de manera que puedan transferir ese conocimiento a situaciones nuevas en búsqueda de los cambios que permitan desarrollar la capacidad de crear e influir en el futuro de la organización.

El mejoramiento continuo, ha sido un pilar fundamental para el desarrollo y evolución de la Calidad Total, cuyo origen se puede ubicar en el enfoque de Shewart acerca de que el mejoramiento continuo se orientaba hacia la reducción constante de la variabilidad de los procesos; ya que se consideraba a este factor

como el principal causante de los problemas relacionados con la falta de calidad en aquellos tiempos en que la estandarización comenzaba a ser la plataforma para el despegue de la industria; esta idea, como ya se sabe, fue reforzada después por Deming, Taguchi y todos aquellos que han aplicado un enfoque estadístico para el control de la calidad. Sin embargo, poco a poco creció la importancia de mejorar otros procesos (no solamente los productivos), para poder ofrecer un producto y un servicio que satisficiera las necesidades y expectativas del cliente. Así es como Juran, desde principios de los años cincuenta ha impulsado la idea del “mejoramiento proyecto a proyecto” en su secuencia universal de mejora. Por otro lado, los japoneses dieron un gran impulso al concepto del mejoramiento continuo a través del kaizen (Imai, 1989), que significa mejoramiento continuo, el cuál consideran se debe concretar no sólo en los procesos productivos, sino en todas la operaciones de la empresa, siempre con una orientación hacia la satisfacción del cliente. El kaizen es un conjunto de conceptos, procedimientos y técnicas mediante las cuales la empresa busca el mejoramiento continuo en todos sus procesos productivos y de soporte a la operación. Entre estos se pueden mencionar el control total de calidad, los ciclos de calidad, los sistemas de sugerencias, la automatización, el orden en el lugar de trabajo y cero defectos, las actividades de grupos pequeños, la relación cooperativa entre los trabajadores y la administración, el mejoramiento de la productividad, el desarrollo de nuevos productos, etc.

En 1976, Kaoru Ishikawa dio a conocer en su libro *Guide Quality Control*, las siete herramientas básicas como una respuesta a la necesidad de los ciclos de calidad japoneses de contar con procedimientos claros y objetivos para el análisis y solución de problemas en programas de mejoramiento continuo. Según Ishikawa, con las siete herramientas básicas se puede resolver 95% de los problemas que presenta una organización, sobre todo en el área productiva.

Como puede verse el empleo de las Herramientas de Calidad nos permiten identificar los puntos que deben ser continuamente supervisados, una forma muy común de realizar esto es mediante la elaboración de guías basadas en la

normatividad correspondiente, en las cuales se evalúan las tareas, condiciones, personal, instalaciones, equipos, etc. En una palabra cada uno de los factores que conforman el procedimiento en evaluación. Esta tarea es conocida como auditoria, las cuales se dividen en diversos tipos de acuerdo a su objetivo.

## **Auditorias**

Desde sus orígenes, las auditorias se han asociado con controles y cumplimiento. Con el paso de los años fue una actividad retomada por las empresas para dar seguridad y confianza a las partes interesadas, requiriendo para ello la intervención de personas ajenas a la organización.

Fue tal la aceptación y práctica de esta actividad que en la actualidad existen muchos tipos de auditorias, lo cuál ha generado varias formas de clasificación, una de las más usadas es en función:

- Del Sujeto

- Del Objeto

Las Auditorias en función del sujeto se dividen en:

- Auditorias Internas

- Auditorias Externas

Y en función del objeto se dividen en:

- Auditorias del Sistema de Calidad

- Auditorias de Proceso

- Auditorias de Producto

A continuación se enuncia de forma general las características de cada una de ellas.

**Las Auditorias Internas** son realizadas por la dirección de la Empresa o en su nombre.

Pueden realizarse con auditores externos, sin embargo es muy frecuente que las realicen personal de la misma empresa siempre y cuando no tengan responsabilidad directa sobre las actividades o áreas auditadas.

Tienen como objeto el verificar que todas las actividades relativas a la Calidad cumplan con las disposiciones definidas y evaluar la efectividad del Sistema de Calidad de la Organización.

Este tipo de auditoria se denomina también de Primera Parte; ya que si se realizan adecuadamente ayudan a difundir el mensaje *“la calidad es responsabilidad de todos”*, además de servir como documento requerido en una auditoria externa independiente de los documentos legales.

**Las Auditorias Externas** son aquellas que recibe la empresa con fines comerciales, legales, de acreditación o certificación.

Se denominan de Segunda Parte cuando esta auditoria es realizada a posibles proveedores o subcontratistas y en caso contrario cuando la lleva a cabo un posible cliente (este último caso se conoce también como extrínsecas).

Cuando el objeto es buscar la certificación o acreditación, la auditoria debe ser realizada por una empresa u organismo acreditado para dicha función.

Es debido a la intervención de este actor que a este tipo de auditorias se les denomina también de Tercera Parte.

**Las Auditorias del Sistema de Calidad**, son consideradas las más extensas debido a que verifican que el sistema de calidad ha sido diseñado e implementado de acuerdo a un estándar de referencia y que dicho sistema se lleva a cabo adecuada y efectivamente con base a los planes de la organización.




**Las Auditorias de Proceso**, son menos extensas que las anteriores, tienen como objeto el verificar que los procesos trabajen de acuerdo a requerimientos como estándares, métodos, técnicas, procedimientos o protocolos.

Se concentra en un elemento del sistema y normalmente en una línea de producción.

**Las Auditorias de Producto**, están orientadas al cliente; ya que se centran en los productos conforme a su “adecuación al uso “. Examina detalladamente un producto o servicio basándose en el dictamen emitido por el proceso rutinario de inspección. Verifica la adecuación de la liberación del producto o servicio.

Es de los 3 tipos expuestos la menos extensa.

En la realización de las Auditorias (independientemente de su tipo) están involucradas tres partes:

-  El Cliente
-  El Auditor
-  El Auditado

El Cliente, Es aquel que determina la necesidad, alcance y objetivo de la auditoria. Inicia el proceso, establece la organización bajo la cuál se llevará a cabo, recibe el reporte una vez que ha concluido y toma decisiones con base en los hallazgos. Puede ser un organismo que desea auditar su propio sistema de calidad contra un estándar; un organismo que desea auditar el sistema de calidad de un proveedor usando sus propios auditores o una tercera parte; una agencia independiente autorizada para determinar si el sistema de calidad provee el control adecuado de los productos o servicios que se entregan (tales como organismos regulatorios de alimentos, medicamentos, nucleares u otros); o una agencia independiente asignada para efectuar una auditoria con objeto de documentar el sistema de calidad de la organización auditada en un registro.

Por otro lado el Auditor o grupo de auditores son los responsables de llevar a cabo la auditoria; esto implica planearla, ejecutarla, entregar un reporte final con todos los hallazgos encontrados y dar seguimiento a las acciones correctivas que se requieren para su enmienda.

Un auditor además de contar con la preparación y entrenamiento necesario para desarrollar las habilidades requeridas para el adecuado desempeño de su cargo, debe seguir principios y reglas de:

- 🚩 **Integridad:** Ser honestos, diligentes y responsables.
- 🚩 **Objetividad:** Lo cual implica ser imparciales y no presentar conflictos de intereses o influencia de otros.
- 🚩 **Confidencialidad:** Para proteger la información y actuar éticamente en función del propietario de la información.
- 🚩 **Competencia:** Estar en capacitación y actualización continua.

Durante su estancia debe conducir la auditoria con un diálogo amable, sin descuidar los objetivos y respetando los tiempos.

Finalmente el tercer elemento dentro de una auditoria es el auditado, que es aquel que recibe la auditoria. Dentro de sus responsabilidades están el designar al personal que escolte al equipo auditor, proporcionar toda la información, recursos y acceso a las instalaciones que necesite.

Informar a todos sus empleados la naturaleza, tiempo y departamentos que serán auditados. Al finalizar la auditoria, cuando se notifican los hallazgos encontrados, se deben iniciar acciones correctivas.

## **Capítulo II**

### **Marco Regulatorio**

En México la producción de Biológicos está regulada por la Ley General de Salud, Reglamento General de Insumos para la Salud y el Proyecto de Norma PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. En particular en este trabajo se busca la aplicación directa con el PROY\_NOM-059-SSA1-1993.

A continuación se enlistan de forma enunciativa y no limitativa algunos aspectos de los apartados del Proyecto de Norma que aplican para este propósito:

#### **Organización**

La organización debe ser tal que el responsable de fabricación y el del área de calidad de la más alta jerarquía no reporten el uno al otro.

#### **Personal**

Todo el personal que labore ya sea de manera definitiva, temporal o preste asistencia técnica, debe tener la formación y capacitación adecuada para llevar a cabo las actividades asignadas.

Para ello se le debe proporcionar información detallada y clara de las actividades a realizar, protección y actualización periódicas.

Por su parte el personal debe conducirse conforme al área y trabajo que realice empleando la indumentaria requerida, cumpliendo con los reglamentos de higiene y seguridad; así como con los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's).

#### **Documentación**

Es requisito que toda la documentación emitida esté escrita de forma clara, sencilla y en español. Que se maneje de tal forma que se asegure su confidencialidad, legitimidad, distribución controlada y conservación.

Debe estar ubicada de manera que se facilite el acceso para consulta por parte del personal competente.

El establecimiento debe contar como mínimo con documentos en los rubros:

- a. Manual de Calidad
- b. Documentación Legal
- c. Documento Maestro
- d. Documentación Operativa
- e. Registros y Reportes

### **Diseño y construcción de un establecimiento de la Industria Químico Farmacéutica**

Las instalaciones destinadas a la producción deben contar con identificación, señalamientos claros y visibles de tuberías, equipos y áreas. Proporcionar condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no perjudiciales al producto ni al operador, de forma directa o indirecta.

Las áreas deben contar con acabado sanitario, que evite la acumulación de partículas viables y no viables. La distribución debe ser de tal forma que se minorice al máximo la posibilidad de contaminación (cruzada, física, química, biológica o microbiológica) y se favorezca el flujo unidireccional del personal y materiales.



Deben estar clasificadas en base a la calidad del aire, de acuerdo con los siguientes criterios:

Clase	Ejemplos de Procesos	Partículas No Viables/m <sup>3</sup>		Frecuencia de Monitoreo	Partículas Viables		Velocidad y Cambios de Aire	Retención de partículas >0,5 µm	Presión Diferencial, Flujo de Aire, Temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones Estáticas/Dinámicas <sup>1</sup>			(UFC's)	Frecuencia de monitoreo				
		(0,5 – 5 µm)	> 5 µm							
A	Preparación y Llenados Asépticos Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal Pruebas de Esterilidad Muestreo, pesado y surtido de Materias Primas Estériles Llenado de productos o componentes biológicos	≤ 3 500/≤ 3 500	0	C/6 MESES	≤ 1/m <sup>3</sup> y ≤ 1/placa# y ≤ 1/huella##	Diaria/Turno	Flujo vertical laminar 0,3 m/s** Flujo horizontal laminar 0,45 m/s ± 20%	Filtros terminales 99.997% eficiencia	≥15Pa con respecto a Zonas no Asépticas, aplicando un concepto de cascada 18 a 25C 30 a 65% HR	Uniforme para Área Aséptica Estéril, cofia, Cubre bocas, Cubre zapatos, guantes y goggles.
B	Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal Corredores asépticos Exclusas a cuartos de llenado Cuartos vestidores para áreas Clase A	≤ 3 500/≤ 350 000	0/2 000	C/6 MESES	≤10/m <sup>3</sup> y ≤5/placa# ≤5/huella##	Diaria/Turno	n.a./ ≥20/h	Filtros terminales 99.997% eficiencia	≥15Pa con respecto a Zonas no Asépticas, aplicando un concepto de cascada 18 a 25C 30 a 65% HR	Igual que en zona A
C	Preparación de soluciones para filtración esterilizante y para esterilización terminal y componentes Entorno de clase A para productos que llevan esterilización terminal	≤ 350 000/ ≤ 3 500 000	≤2 000 / ≤20 000	C/6 MESES	≤100/m <sup>3</sup> y ≤50/placa#	Semanalmente	n.a./ ≥20/h	Filtros terminales 99.997% eficiencia	≥ 10 Pa 18 a 25C 30 a 65% HR	Igual que en Zona A/B, no es necesario utilizar Goggles

D	Almacenamiento de accesorios después del lavado pasillos a clase C Cuartos de acceso a las áreas de aisladores Preparación de componentes Cuartos incubadores	$\leq 3\ 500\ 000/A$ definir <sup>2</sup>	20 000 / A <sup>2</sup> definir <sup>2</sup>	C/6 MESES	$\leq 200/m^3$ o $\leq 100/placa\#$	mensualmente	n.a. $\geq 10/h$	95%	$\geq 5$	Uniforme de Planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto
E	Preparación de formas farmacéuticas No Estériles. Envasado primario de formas orales Muestreo, Pesado y Surtido de materias primas no estériles Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) No Estériles	A definir <sup>2</sup>			$\leq 200/m^3$ o $\leq 100/placa\#$	Mensualmente,	n.a. $\geq 10/h$	95% eficiencia	Presión negativa donde se generan polvos contaminantes de activos con respecto a los cuartos adyacentes 18°C a 25°C, de acuerdo al producto procesado 30 a 60% HR	Uniforme de Planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto, cubre bocas y guantes
F	Empaque Secundario Áreas Técnicas dentro de Producción	n.a.			n.a.	n.a.	n.a. $\geq 10/h$	85% eficiencia	Presión negativa donde se generan partículas con respecto a los cuartos adyacentes	Uniforme de Planta Limpio, cabello cubierto
G	Almacén Laboratorio de Control de Calidad	n.a.			n.a.	n.a.	n.a. $\geq 6/h$	n.a.	n.a. Presión negativa respecto a las áreas de producción y empaque primario y Presión positiva respecto al medio ambiente externo	Ropa de seguridad

#### NOTAS:

1. El conteo de partículas puede ser realizado durante la operación, sin embargo, es recomendable realizarlo en condiciones estáticas de acuerdo a la clasificación establecida en ISO
  2. El requisito y límite dependerá de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.
    - \* O menor cuando las características del producto lo requiera.
    - \*\* O mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera.
- # Placa de sedimentación, 90 mm/4 h o placa de contacto, 55 mm.  
 ## Huella de 5 dedos a placa de contacto.  
 n.a: No aplica

#### Apéndice A. Zonas de fabricación farmacéutica PROY-NOM-059-SSA1-2004.

El hecho de que el caso en estudio sea un hemoderivado, implica que debe ponerse especial cuidado en que todas las áreas que comprenden el proceso sean completamente independientes y autocontenidas.

### **Control de la fabricación**

Debe realizarse un registro y seguimiento estrecho de cada una de las etapas, mantenimiento y conservación de áreas involucradas desde la recepción de materias primas hasta que el producto es distribuido. Esta actividad debe estar descrita en un PNO.

El sistema de control debe ser tal, que garantice la seguridad del producto terminado, lo cuál debe ser corroborado con determinaciones analíticas.

### **Equipo de fabricación**

En este punto se engloba a todo el equipo que se usa en las diferentes etapas de fabricación, el cual debe cumplir con las características de calidad acordes al área, localizarse de manera que se facilite su instalación, operación, control, limpieza, mantenimiento y calificación. Se debe cuidar que los criterios de aceptación y los controles sean acordes al proceso.

Deben ser de un material inerte tanto al producto en cualquiera de sus etapas como a los disolventes empleados para la fabricación.

El equipo y los utensilios deben limpiarse y mantenerse siguiendo un PNO y programas establecidos.

### **Validación**

Este Proyecto de Norma Oficial Mexicana especifica que los fabricantes de medicamentos deben determinar qué actividades de validación son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares.

Debe utilizarse un enfoque de análisis de riesgos para evaluar el ámbito y grado de validación.

Hay que tener presente que para llevar a cabo la validación es importante realizar previamente la calificación, la cuál está conformada de las siguientes etapas:

- Calificación del diseño (CD): debe realizarse en nuevas instalaciones, sistemas o equipo.
- Calificación de la instalación (CI): se aplica en instalaciones, sistemas y equipo nuevo o modificado.
- Calificación operacional (CO): la cual abarca pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño; pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”. La terminación de una calificación operacional satisfactoria debe permitir la finalización de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación del operador y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una “liberación” formal de las instalaciones, sistemas y equipo.
- Calificación de la ejecución o desempeño (CE): Se enfoca a las pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.

Se sugiere realizar en seguida de la CO, aunque hay casos en los que la ejecución simultánea se justifica.

Los puntos susceptibles a validación son:

- a. Sistemas Críticos
- b. Sistemas computacionales
- c. Métodos de limpieza

d. Métodos analíticos

y a calificación:

a. Instalaciones

b. Equipos

c. Personal

#### **Control de cambios**

Se debe contar con un sistema que permita llevar un seguimiento estrecho de los cambios que se realizan y que tienen un impacto directo en la producción.

Debe existir un PNO que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: materias primas y materiales de envase (cambio de fabricante), especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo.

Todos los cambios deben ser aprobados por el responsable de la unidad de calidad.

#### **Desviaciones**

Se debe desarrollar un sistema que permita dar seguimiento, evaluar y documentar las desviaciones a especificaciones que se presenten.

Es recomendable contar con un Comité Técnico Evaluador.

#### **Quejas y devoluciones**

Se debe contar con un departamento y un área específica para poder recibir, almacenar y dar seguimiento a las quejas y devoluciones del producto. Se debe registrar cualquier incidente que se reporte debido al uso del producto, así como la destrucción y confinamiento adecuado del producto fuera de especificaciones.

## **Capítulo III**

### **Información del caso en estudio**

A continuación se mencionará el procedimiento operativo de la producción del TRANSFERÓN oral.

#### **Procedimiento Operativo**

Debido a que nuestro caso en estudio es un proceso que implica varias etapas, se han dividido en rubros para poder hacer una descripción más clara, de acuerdo al siguiente orden:

- Características Generales
- Organización
- Producción

#### **Características Generales**

Como ya se ha mencionado, el caso de estudio se localiza en el departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

La misión de este laboratorio es colocar a la ENCB / IPN como líder en la investigación, desarrollo y fabricación de inmunomoduladores de uso humano. [7]

El Proyecto Factor de Transferencia - TRANSFERÓN es innovador en investigación y desarrollo farmacéutico, autónomo en la toma de decisiones; conformado por personal altamente calificado en el área inmunológica, farmacéutica, regulatoria y clínica, directamente relacionados con la enseñanza, pues un alto porcentaje del personal forma parte de la planta docente del IPN; además de fungir como tutores en proyectos de titulación y de servicio social en áreas afines.

Los recursos económicos que genera son reinvertidos y administrados en la contratación de personal, en la mejora de instalaciones y en el desarrollo e implementación de tecnología. Muestra de ello es la construcción de una planta piloto que proporcionará las condiciones necesarias para garantizar una mayor producción del hemoderivado en cuestión, seguro para uso humano.

Debido a los resultados favorables del empleo del TRANSFERÓN en diversos padecimientos por medio de protocolos de investigación, el inmunomodulador cuenta con amplio reconocimiento de Instituciones médicas públicas y privadas.

## Organización

El proyecto actualmente opera de acuerdo al siguiente organigrama.

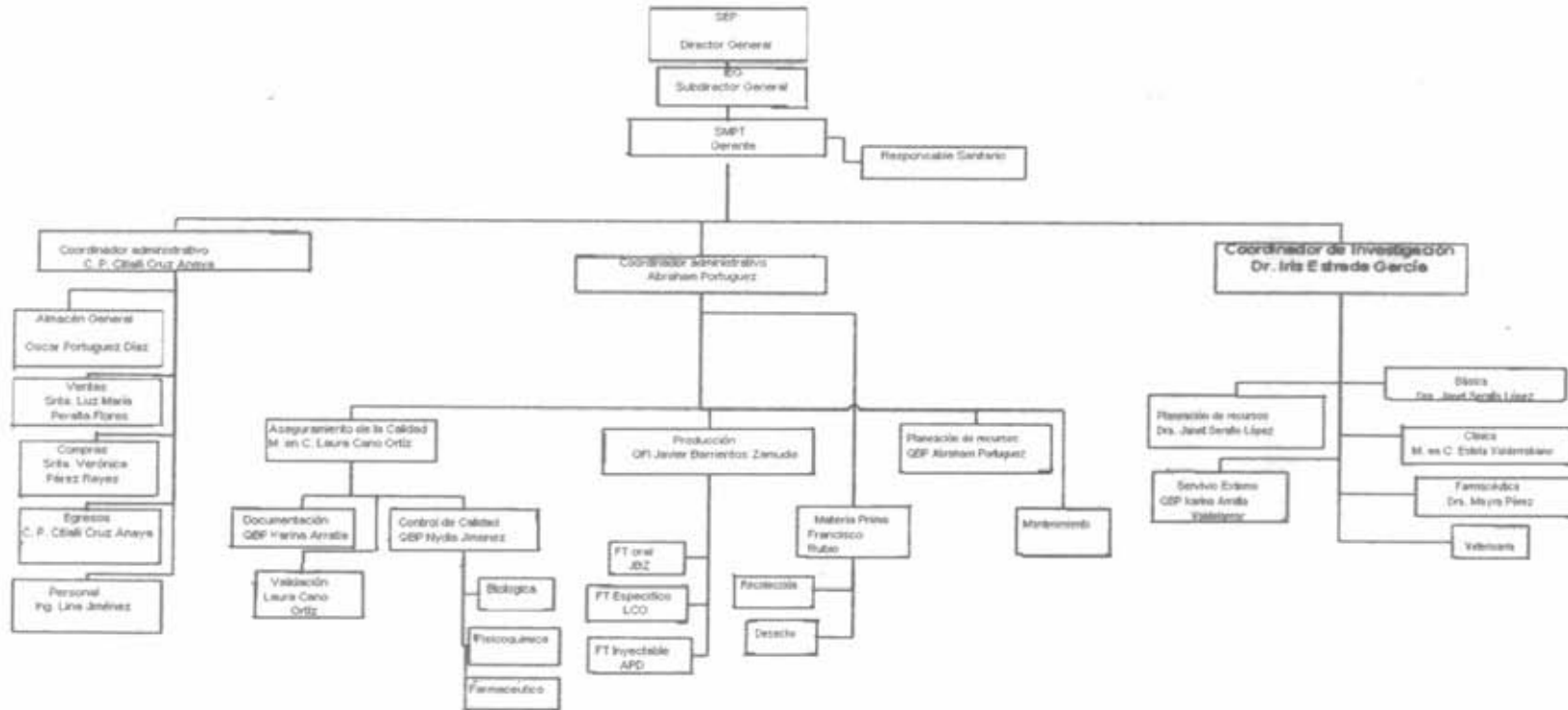


Diagrama A. Organigrama del proyecto Factor de Transferencia de la ENCB, IPN

Como puede observarse en el Diagrama A, el proyecto se divide en tres Departamentos principalmente: Departamento Administrativo, Departamento de Investigación, Departamento de Producción, y es dentro de éste último donde se localiza la parte de Aseguramiento de la Calidad, la cuál está conformada por Control de Calidad y Limpieza.

El hecho de que el organigrama esté conformado por estos departamentos con tareas específicas favorece contar con candidatos potenciales, que una vez capacitados pueden llevar a cabo una auditoria interna de un departamento diferente al de afiliación.

### **Producción**

El laboratorio a lo largo de su historia ha fabricado tres presentaciones:

1. TRANSFERÓN inyectable (Reg. SS 483M94)
2. TRANSFERÓN solución oral (Reg. SS en trámite)
3. TRANSFERÓN solución oral (liofilizada) (Reg SS en trámite).

Ocasionalmente se elaboran lotes especiales específicos para tumores, y extractos dializables de diferente origen, por ejemplo: murino, porcino, bovino, aviar y de conejo; todos ellos para fines de investigación.

Este trabajo se enfocará en el TRANSFERÓN solución oral, ya que es la presentación que se planea fabricar en breve en la planta piloto.

La producción se realiza en base a la metodología desarrollada por el Dr. Sergio Estrada Parra, la cuál consta de dos partes básicamente:

- Obtención de los Extractos Leucocitarios Dializables (DLE)
- Formulación

#### Obtención del DLE

La materia prima de la cuál se parte son paquetes leucocitarios humanos, que posteriormente son lisados por medio de choques térmicos.

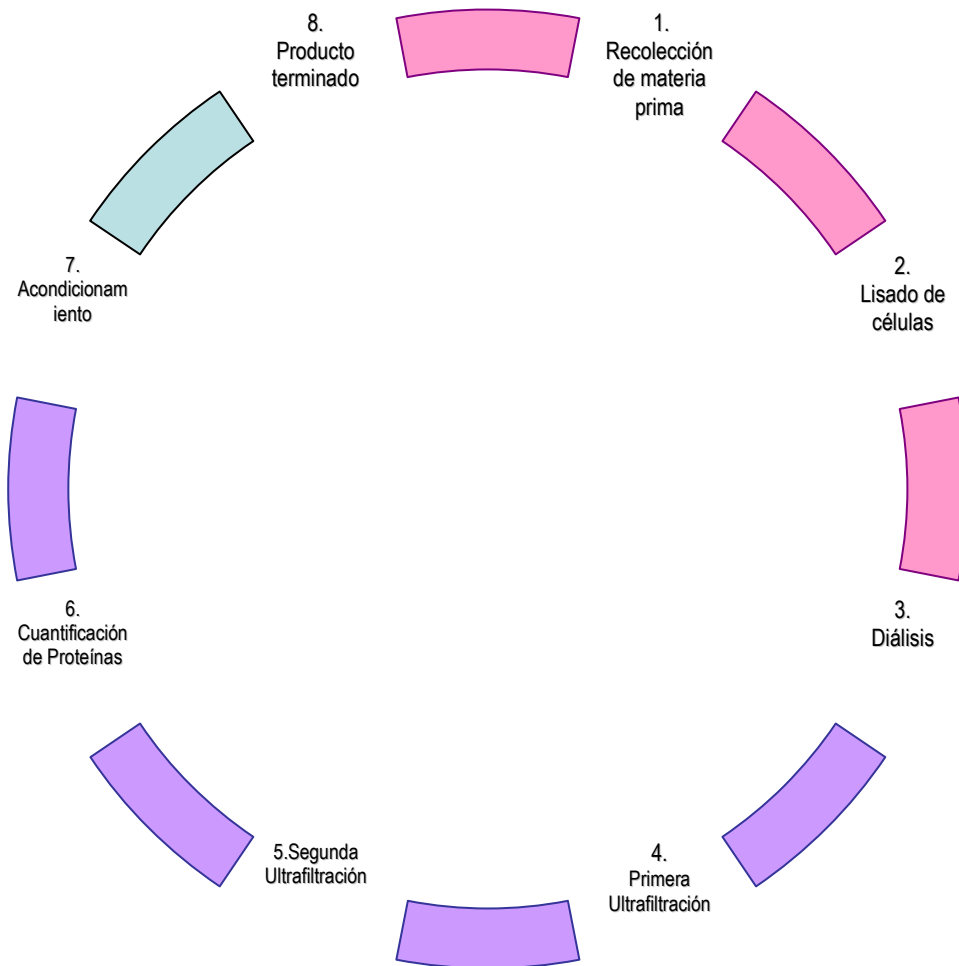
Una vez realizado esto, se dializan conservándose únicamente las moléculas comprendidas entre 1,000 a 12,000 Da.



### Formulación

Las moléculas de interés se someten a dos procesos de Ultrafiltración, cuantificación de proteínas y acondicionamiento al término del cuál se obtiene el producto final.

Las etapas que conforman el proceso de fabricación se pueden visualizar en el siguiente diagrama:



**Diagrama B. Producción del TRANSFERÓN solución oral (liofilizada)**

Una vez que se tiene el producto terminado, se somete a una serie de determinaciones analíticas las cuales incluyen control microbiológico.

### **Determinaciones analíticas**

Determinación de partículas  
microscópicas

pH

Densidad relativa a 25 °C

Prueba de inocuidad

Variación de volumen

Esterilidad

Determinación de endotoxinas  
bacterianas.

Cuantificación de proteína  
(mg)/Unidad

Cloro residual libre

Cloruros

Sólidos disueltos totales

Dureza total

Sulfatos

Fierro

A moniaco

Calcio

Dioxido de carbono

Metales pesados

Sustancias oxidable

Nitratos

Recuento de organismos  
coniformes

Recuento de organismos  
mesofílicos aerobios

Recuento de hongos filamentosos y  
levaduras

Número más probable de  
organismos coliformes totales.

## Capítulo IV Observaciones de campo

A continuación se describirán de forma general las observaciones recabadas en la visita realizada. Estas observaciones se hicieron tomando en cuenta la forma y condiciones de la realización de cada una de las etapas señaladas en la normatividad correspondientes y que aplican para la producción del TRANSFERÓN oral.

### Personal

Los operarios están integrados por profesionistas con grado de licenciatura, maestría y doctorado además de alumnos que realizan tesis o servicio social de carreras afines a la Industria Química Farmacéutica, todos ellos capacitados en las etapas de producción

Los Coordinadores de Área reportan al Representante Sanitario quien funge también como Gerente del Proyecto, este a su vez reporta al Subdirector General quien reporta al Director General.

Se están elaborando los PNO's en lo cuales se delimitan las actividades y responsabilidades del personal. Existe un programa de capacitación basado en la descripción de puesto del personal.

En cuanto a la protección y cuidado del personal, se observó que el uso de bata y aditamentos acordes a la actividad desarrollada son de carácter obligatorio, como se señala a continuación:

<b>ETAPA</b>	<b>EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL</b>
<b>No. 1</b> "Recolección de materia prima"	Bata y guantes
<b>No. 2</b> "Lisado de células"	Bata, guantes de látex
<b>No. 3</b> "Diálisis"	Bata, guantes de látex, cofia, cubrebocas y cubrebotas
<b>No. 4</b> "Primera Ultrafiltración"	Bata, guantes de látex, cofia, cubre bocas
<b>No. 5</b> "Cuantificación de Proteínas"	
<b>No. 6</b> "Segunda Ultrafiltración"	
<b>No. 7</b> "Acondicionamiento"	Bata, guates de látex
<b>No. 8</b> "Producto terminado"	Bata, guantes de látex, cofia, cubrebocas

Cabe señalar que está prohibida la introducción de comida, bebidas y material ajeno al área de trabajo que implique una fuente de contaminación.

### **Instalaciones y equipos**

La producción del TRANSFERÓN oral se realiza en el laboratorio I de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

Dicho laboratorio está conformado por dos secciones, la general y un cuarto aislado en donde se encuentra la campana de flujo laminar la cuál se encuentra en proceso de calificación.

Cuenta con un sistema de purificación de agua que provee agua grado inyectable, dos autoclaves calificadas en las cuales se esteriliza gran parte del material que se ocupa. Dos congeladores a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  cerrados con candados, en los cuales se resguardan por separado los paquetes leucocitarios y el producto terminado.

La limpieza y sanitización se realiza de acuerdo a un calendario de rotación de agentes químicos.

### **Manejo de materia prima y planeación de lotes**

En el momento que se recibe la materia prima (paquete leucocitario) en el laboratorio de Inmunología, a cada paquete se le asigna una clave alfanumérica que corresponde a un sistema de lotificación interno, basado en el código de barras que el proveedor proporciona a cada uno de los paquetes, nombre del donador, el hospital de procedencia (proveedor), el resultado de los análisis serológicos de acuerdo con la NOM-003-SSA2-1993, "Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos" apartado 7; sin estos datos ningún paquete se procesa. La planeación de la producción de lotes está regida por un calendario, mediante el cual se lleva también un seguimiento de las etapas que se han realizado a cada paquete leucocitario.

### **Producto terminado fuera de especificación**

Cabe señalar que desde 2003 que se fabrica y distribuye TRANSFERÓN oral (para protocolos de investigación) sólo se ha tenido un caso de producto fuera de especificaciones, la causa fue la presencia de partículas indeseables atribuidas al proceso de limpieza.

### **Disposición de residuos**

Durante la visita se verificó que tanto las bolsas que contienen los paquetes leucocitarios como todos los desechos biológicos que se derivan del proceso de fabricación son almacenados en un lugar específico, y cada martes son recolectados por una empresa certificada dedicada al confinamiento y tratamiento de este tipo de residuos. Entregan a la ENCB un certificado por cada lote de desechos que tratan.

Además de observar el proceso de producción, fue posible visitar la planta piloto la cuál está en construcción y tiene como se ha mencionado la finalidad de estandarizar e incrementar la producción del TRANSFERÓN oral.

## **Capítulo V**

### **Propuesta de un sistema de autoevaluación (Auditorías Internas) en conjunción con las 7 Herramientas De la Calidad.**

Tanto las características como las observaciones descritas en los capítulos anteriores, nos dan un panorama amplio del proceso de fabricación del TRANSFERÓN oral, sin embargo una herramienta de gran utilidad y ampliamente empleada en la industria farmacéutica, es el empleo de guías que abarquen de manera sistemática todos los puntos de la normatividad correspondiente, en nuestro caso como se ha venido mencionando debe ser en base al PROY-NOM-059.

Este tipo de guías son de gran utilidad y de fácil empleo, ya que básicamente consisten en un listado de puntos que deben ser evaluados de acuerdo a criterios previamente establecidos. Existen varias escalas de evaluación siendo una de ellas: cumplimiento, no cumplimiento o no aplica.

La ventaja de emplearlas es que nos permiten conocer las condiciones en las que se encuentran cada una de las etapas del proceso, lo cuál permite planear acciones correctivas adecuadas.

A la actividad de llevar a cabo esta evaluación se le conoce como auditoría, de las cuáles como se ha mencionado en la introducción se denominan de diferentes maneras conforme a su alcance.

En este caso nos enfocaremos a las auditorías internas; ya que para el caso en estudio es el tipo que en primera estancia deben ser realizadas.

A continuación se presenta una propuesta de guía para llevar a cabo una auditoría interna o autoevaluación.

Guía de autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Organización</b>			
<b>1</b>	<i>El laboratorio cuenta con un organigrama que especifica:</i>			
1.1	Vigencia			
1.2	Nombre de cada área y/o departamento			
1.3	Nombre del responsable de cada área y/o departamento indicando la profesión			
1.4	Evidencia que la línea de reporte del responsable de producción y de calidad no es la misma			
<b>2</b>	<i>Existen Procedimientos Normalizados de Operación (PNOs)</i>			
2.1	Para cada paso involucrado en la fabricación			
2.2	Contienen la información adecuada para validar cada una de las etapas de fabricación			
2.3	Establecen criterios de aprobación o rechazo tanto del producto final como de cada uno de sus componentes			
2.5	Indican como asignar las fechas de caducidad y reanálisis			
2.4	Regulan las funciones de calidad			

**Observaciones**

---



---



---



---

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<i>Personal</i>			
1	<b><i>Las responsabilidades y obligaciones del personal están por escrito</i></b>			
1.1.	Se cuenta con un programa actualizado y adecuado de capacitación para los empleados			
1.2	El lavado de la indumentaria laboral se lleva a cabo siguiendo un PNO			
1.3	Existe un PNO que señale como debe realizarse la disposición final de la indumentaria laboral desechable			
1.4	El personal emplea el equipo de seguridad establecido en un PNO para cada una de las etapas de fabricación			
1.5	Los exámenes médicos realizados al personal de nuevo ingreso están documentados			
1.6	El personal es sometido a exámenes médicos periódicos			
1.7	Se realizan exámenes médicos al personal que padece una enfermedad transmisible			

**Observaciones**

---



---



---



---



Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son: **NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Documentación Legal y Técnica</b>			
<b>1</b>	Toda la información ya sea legal o técnica está escrita en español			
1.1	Es clara			
1.2	Es completa y ordenada			
1.3	Se cuenta con sistemas confiables de reproducción			
1.4	La elaboración, revisión y actualización de documentos se realiza de forma controlada			
<b>2</b>	<i>La documentación cuenta con:</i>			
2.1	Título			
2.2	Clasificación			
2.3	Paginación			
2.4	Fecha de elaboración			
2.5	Firma de la persona que la elaboró, revisó y aprobó			
2.6	Se archivan los documentos maestros sustituidos y/o cancelados por al menos 5 años			
<b>3</b>	<i>Existe un PNO que establece:</i>			
3.1	Frecuencia de revisión			
3.2	Programa de seguimiento para mantenerla actualizada			
3.3	Como realizar la cancelación y retiro de la documentación que ha sido sustituida			
3.4	Quien es el responsable de actualizarla y darle seguimiento			
<b>4</b>	Los espacios para poder asentar los datos de registro en los documentos			
<b>5</b>	Se resguardan todos los registros de cada una de las etapas de fabricación al menos un año posterior a la fecha de caducidad del producto final			
<b>6</b>	Restringe el acceso a la documentación, bases de datos y archivos			
<b>7</b>	Se cuenta con un respaldo de la información relacionada con los proceso contenida en las computadoras			
<b>8</b>	La información emitida es:			
8.1	Completa			
8.2	Objetiva			
8.3	Con control de cambios documentado			

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Documentación Legal y Técnica</b>			
	<i>Documentación Legal</i>			
9	Cuentan con un permiso o Licencia Sanitaria emitida por la Secretaría de Salud			
10	Poseen un ejemplar de la edición vigente de la FEUM			
11	Los expedientes legales del producto final contienen al menos:			
11.1	Original del oficio de otorgamiento de registro actualizado emitido por la SSA			
11.2	Oficio original emitido por la SSA donde autoriza las modificaciones al producto final			
11.3	Autorización emitida por la SSA de los proyectos de marbete, envases primarios, secundarios y etiquetas. Para todas las presentaciones del producto.			
	<i>Documentación técnica</i>			
12	El establecimiento cuenta con:			
	Planos actualizados de la distribución de la planta			
13	Planos de los sistemas críticos actualizados			
14	La fórmula cuali-cuantitativa			
15	<i>Orden maestra de producción que contemple:</i>			
15.1	Nombre del producto final			
15.2	Forma farmacéutica			
15.3	Tamaño de lote estándar			
15.4	Concentración			
15.5	Relación completa de cada uno de los componentes plenamente identificados mediante nombre, clave y cantidad			
15.6	Instrucciones precisas y detalladas para la elaboración del producto, incluyendo el equipo, parámetros críticos y precauciones			
15.7	Rendimientos máximos y mínimos de cada una de las etapas y al finalizar el proceso			
15.8	El acondicionamiento del producto está regido por una orden maestra			

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Documentación Legal y Técnica</b>			
<b>16</b>	<i>Las órdenes maestras de acondicionamiento incluyen:</i>			
16.1	Nombre del producto			
16.2	Forma farmacéutica			
16.3	Tamaños de lotes estándar			
16.4	Concentración			
16.5	Relación completa de los materiales para el acondicionamiento incluyendo clave, nombre y cantidad?			
16.6	Instrucciones completas para el acondicionamiento?			
16.7	Se cuenta con un documento que defina las especificaciones del producto?			
16.8	Se cuenta con métodos analíticos para el producto?			
16.9	Se cuenta con especificaciones para las materias primas utilizadas?			
16.1.1	Existe una descripción de las presentaciones de los productos y de los tipos de envase primario y secundario?			
16.1.2	Se cuenta con especificaciones para material de acondicionamiento			
16.1.3	Se cuenta con un PNO para cada una de las siguientes opciones:			
16.1.4	Limpieza y operación de equipos de fabricación?			
16.1.5	Limpieza de áreas de fabricación?			
16.1.6	Operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento?			
<b>17</b>	<i>Los PNOs contienen la siguiente información:</i>			
17.1	Objetivo			
17.2	Alcance			
17.3	Responsabilidad			
17.4	Desarrollo del proceso			
17.5	Referencias bibliográficas			
17.6	Están firmados por las personas que los elaboran			
17.7	Están firmados por las personas que los revisan			
17.8	Están autorizados por el Responsable Sanitario			
17.9	Contienen un número secuencial que refleje su actualización			
17.1.1	Contienen la fecha de emisión			
17.1.2	Contienen la fecha de revisión			
17.1.3	Contienen la fecha de aplicación			
17.1.4	Todas las actividades realizadas de acuerdo a un PNO están documentadas			
17.1.5	Se cuenta con un expediente de cada lote fabricado			

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Documentación Legal y Técnica</b>			
<b>18</b>	<i>El expediente incluye:</i>			
18.1	Una orden de producción que permita comprobar que el producto se elaboró e inspeccionó de acuerdo con las instrucciones del expediente maestro			
18.2	Orden de acondicionamiento			
18.3	Reportes analíticos del producto en sus distintas etapas del proceso			
<b>19</b>	La orden de producción y acondicionamiento corresponden con las órdenes maestras			
<b>20</b>	Se cuenta con documentación que respalde los resultados del laboratorio			
<b>21</b>	Se cuenta con un registro de distribución			
<b>22</b>	Se cuenta con un registro de quejas			
<b>23</b>	Se cuenta con un registro de devoluciones			

**Observaciones**

---



---



---

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Diseño y Construcción</i></b>			
1	El diseño de la planta permite la producción, control y almacenamiento del producto			
2	Su construcción es adecuada para la producción del Transferón oral			
3	La infraestructura de la planta se encuentra en óptimas condiciones			
4	Las áreas aledañas al laboratorio están limpias			
5	El mantenimiento del laboratorio se realiza mediante un programa previamente establecido			
6	Las actividades de mantenimiento están documentadas			
7	La planta cuenta con acabados sanitarios			
8	Las tuberías están ocultas siendo visibles solamente los puntos de uso			
9	<i>Se facilita la limpieza y mantenimiento gracias a su diseño y ubicación de:</i>			
9.1	Ductos de ventilación y extracción			
9.2	Líneas de energía eléctrica			
9.3	Agua			
9.4	Vapor			
9.5	Aire comprimido			
9.6	Otros			
10	La iluminación es adecuada			
11	La ventilación es adecuada			
12	El aire, temperatura y humedad están controladas			
13	La introducción de partículas está limitada por los sistemas de ventilación y extracción			
14	Son independientes las instalaciones y servicios (particularmente los sistemas de aire) de las áreas de producción y acondicionamiento			
15	El bioterio se encuentra asilado del área de fabricación			

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Diseño y Construcción</i></b>			
16	Se cuenta con almacén adecuado en tamaño y capacidad			
17	El almacén cuenta con las condiciones adecuadas de temperatura y humedad			
18	Las instalaciones propician condiciones que favorecen la conservación de materias primas, materiales y producto			
19	Las instalaciones propician condiciones de trabajo que no afecten la salud de los operadores			
20	Cuentan con un sistema de presiones diferenciales que evita la contaminación			
21	En las áreas de producción hay medidores de presión diferencial			
22	Hay instalaciones de aire filtrado en los pasillos internos de los módulos de producción			
23	Las tuberías están identificadas de acuerdo a la NOM- 059			
24	Se cuenta con un sistema de drenaje de fácil limpieza y sanitización			
25	Las áreas de acondicionamiento permiten un flujo unidireccional de personal, material y productos			
26	Se encuentra separado físicamente el laboratorio de control de calidad de las áreas de producción y almacén			
27	Son suficientes las instalaciones y espacios para realizar las pruebas			
28	Se encuentran separadas físicamente las áreas de análisis químico, microbiológicos, instrumentos de medición y reactivos			
29	Las muestras de retención se encuentran confinadas en un lugar específico			
30	<i>Las áreas destinadas al almacenamiento y cambio de ropa de trabajo:</i>			
30.1	Son de fácil acceso			
30.2	De tamaño adecuado			
30.3	Con ventilación			

**Observaciones**

---



---



---



---

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:  
**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción NOM-059-SSA1-1993	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Control de la Fabricación</b>			
<b>1</b>	Se cuenta con un PNO para el manejo de:			
1.1	Materia prima			
1.2	Materiales de acondicionamiento			
1.3	Productos			
<b>2</b>	<i>La información es clara, completa y está contenida en un formato aprobado de etiqueta para identificar:</i>			
2.1	Envases			
2.2	Equipos			
2.3	Áreas			
<b>3</b>	Está restringido el acceso a las áreas de fabricación			
<b>4</b>	El personal tiene acceso a los PNOs que requiere para llevar a cabo sus labores			
<b>5</b>	Se cuenta con un PNO para realizar el muestreo durante el proceso			
<b>6</b>	El material es retenido en cuarentena hasta ser liberado por la Unidad de Calidad			

**Observaciones**

---



---



---



---

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Control de la Adquisición y Recepción de Materias primas y materiales de acondicionamiento</i></b>			
1	Se cuenta con un PNO para la adquisición de materias primas y material de acondicionamiento			
2	Hay evidencia documentada de que las materias primas y materiales de acondicionamiento son suministradas por los proveedores avalados por control de calidad			
3	La aprobación de proveedores se realiza conforme a un programa			
4	Existen registros de que la adquisición de materias primas y material de acondicionamiento es conforme a especificaciones			
5	<i>Se cuenta con un PNO sobre la recepción de materias primas y material de acondicionamiento que especifique:</i>			
5.1	La identificación y cerrado de los recipientes			
5.2	Que no presenten daños o deterioros			
5.3	Que estén acorde a lo señalado en la orden de compra y factura			
6	Hay un sistema de lotificación interno para la identificación de materia prima o material de acondicionamiento			
7	Los recipientes están sobre tarimas o anaqueles			
8	Es fácil su limpieza, inspección y manejo debido a su colocación			

**Observaciones**

---



---



---



---



Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
<b><i>Control del almacenamiento de materias primas, material de acondicionamiento y producto</i></b>				
1	Existe un PNO que estipule las medidas para evitar confusión, contaminación y/o pérdida en el almacenamiento de materias primas, materiales de acondicionamiento y producto			
2	Las áreas de cuarentena, aprobado, rechazado y devoluciones están identificadas y separadas por medios físicos o cuentan con un sistema de control			
3	La rastreabilidad de las materias primas, materiales de acondicionamiento y productos son factibles debido a registros			
4	Hay áreas específicas separadas físicamente, resguardadas y controladas para almacenar materias primas y/o productos controlados			
5	En todas las etapas de producción las materias primas, materiales de acondicionamiento y productos se encuentran sobre tarimas o anaqueles			
6	<i>Existe un PNO que especifica el muestreo de:</i>			
6.1	Materias primas			
6.2	Material de acondicionamiento			
7	Identificación de contenedores muestreados			
8	El área en donde llevar a cabo el muestreo de materias primas			
9	El área del punto anterior cuenta con acabado sanitario, inyección y extracción de aire y colector polvo			

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Control del almacenamiento de materias primas, material de acondicionamiento y producto</b>			
<b>10</b>	<i>El análisis de las materias primas y material de acondicionamiento se realiza de acuerdo a las especificaciones</i>			
10. 1	Se emite un dictamen antes de ser liberados			
<b>11</b>	La periodicidad de los reanálisis se realiza de acuerdo a PNO			
<b>12</b>	Las materias primas y materiales de acondicionamiento sujetos a reanálisis se mantienen en cuarentena			
<b>13</b>	El control de las materias primas fuera de especificaciones se realiza de acuerdo a PNO			
<b>14</b>	El control del material de acondicionamiento fuera de especificaciones se realiza de acuerdo a PNO			
<b>15</b>	El control de productos fuera de especificaciones se realiza de acuerdo a PNO			
<b>16</b>	El PNO establece que deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados según dictamen			
<b>17</b>	Las materias primas, los materiales de acondicionamiento o productos rechazados están identificados			
<b>18</b>	Las materias primas, materiales de acondicionamiento y productos rechazados se encuentran en un área específica			
<b>19</b>	La prevención, control y erradicación de la fauna nociva se realiza de acuerdo a PNO			

**Observaciones**

---



---



---



---

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:  
**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Preparación y surtido de materias primas y materiales de acondicionamiento</i></b>			
<b>1</b>	Existe un PNO para el control de las operaciones de preparación y surtido de las materias primas y material de acondicionamiento			
<b>2</b>	<i>Están identificados los envases de materia prima surtida con:</i>			
2.1	Nombre			
2.2	Cantidad			
2.3	Lote interno			
<b>3</b>	La disposición posterior de los envases vacíos está controlada			
<b>4</b>	<i>Se cuenta con un área específica de surtido de materias primas que contiene:</i>			
4.1	Acabados sanitarios			
4.2	Inyección de aire filtrado			
4.3	Extracción de aire			
4.4	Colector de polvos			
<b>5</b>	Se cuenta con los controles correspondientes			
<b>6</b>	Se cuenta con los registros correspondientes			
<b>Observaciones</b>				

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Control de la producción</i></b>			
1	La producción de cada lote se realiza de acuerdo a una orden			
2	El personal autorizado verifica la orden de producción			
3	El personal involucrado en el proceso tiene a la vista la orden de producción correspondiente			
4	En el área de trabajo no se encuentran materiales, documentos de procesos anteriores o ajenos al lote que se está realizando			
5	Las actividades de producción se inician cuando se tiene una autorización previa la cual incluye la verificación de documentación, limpieza e identificación de áreas y equipo de acuerdo a un PNO			
6	Se emplea la indumentaria y equipos de seguridad por parte de los empleados señalados en la orden de producción y/o PNO			
7	<i>La calidad del agua es adecuada a la etapa de producción y forma farmacéutica:</i>			
7.1	Purificada			
7.2	Destilada			
8	<i>La fabricación se realiza empleando:</i>			
8.1	Materiales resistentes a la corrosión e inocuos			
8.2	Equipos resistentes a la corrosión e inocuos			
8.3	Utensilios resistentes a la corrosión e inocuos			
8.4	Envases resistentes a la corrosión e inocuos			
9	<i>La orden de producción especifica las operaciones</i>			
9.1	Las actividades se registran en la orden de producción conforme se van realizando			
10	El supervisor verifica las operaciones críticas con base en las especificaciones de la orden de producción			
11	La orden de producción especifica los parámetros y controles que el proceso requiere			
12	Cualquier desviación a la orden de producción es revisada, evaluada y documentada por los responsables correspondientes para poder definir las acciones requeridas			

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Control de la producción</b>			
<b>13</b>	<i>En la orden de producción se registran y se comparan contra sus límites:</i>			
13.1	Rendimiento(s) intermedio(s)			
13.2	Rendimiento final			
<b>14</b>	Cuando hay un rendimiento final e intermedios fuera de los límites se realiza una investigación y se documentan los resultados			
<b>15</b>	<i>La orden de producción contempla:</i>			
15.1	Registros			
15.2	Resultados analíticos			
15.3	Etiquetas			
<b>16</b>	Cumple las especificaciones establecidas para el proceso			
<b>17</b>	<i>La orden de acondicionamiento contiene:</i>			
17.1	Registros			
17.2	Resultados			
17.4	Etiquetas			
<b>18</b>	Cumple las especificaciones establecidas para el proceso			
<b>19</b>	La liberación o rechazo de producción está determinada por la Unidad de Calidad			
<b>Observaciones</b>				

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Control de la fabricación de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles</i></b>			
<b>1</b>	<i>Está documentada la limpieza y sanitización de:</i>			
1.1	Tanques y/o recipientes			
1.2	Líneas de conducción			
1.3	Bombas			
<b>2</b>	Las tomas de agua purificadas están identificadas			
<b>3</b>	<i>Se cuenta con un método analítico validado que demuestre que el agente sanitizante ha sido eliminado de los sistemas de agua</i>			
3.1	El punto anterior está documentado			
<b>4</b>	El control del proceso es de forma tal que se garantiza la homogeneidad del producto			
<b>5</b>	El producto a granel cumple con el período y condiciones de almacenamiento previos a su llenado			
<b>6</b>	Se realizan registros de temperatura en las etapas críticas del proceso			
<b>7</b>	<i>En el proceso de llenado se registra el peso o volumen</i>			
7.1	El registro del punto anterior se incorpora a la orden de producción			

**Observaciones**

---



---



---



---

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Control del acondicionamiento</b>			
<b>1</b>	<i>Existe un proceso de acondicionamiento para cada lote</i>			
1.1	Dicho proceso es supervisado por personal calificado			
<b>2</b>	Existe un área específica para acondicionamiento			
<b>3</b>	<i>El equipo se encuentra:</i>			
3.1	Limpio			
3.2	Debidamente identificado			
3.3	El área cumple con los criterios de limpieza			
3.4	El área está debidamente identificada			
<b>4</b>	El personal utiliza los instrumentos que se indican el PNO correspondiente			
<b>5</b>	El proceso de acondicionamiento se registra cronológicamente			
<b>6</b>	Se aseguran de que se lleve a cabo el proceso conforme a la orden de acondicionamiento			
<b>7</b>	Se acatan los controles mencionados en la orden de acondicionamiento			
<b>8</b>	<i>Se lleva un registro de cada prueba hecha durante el acondicionamiento</i>			
8.1	Dichos registros se archivan junto con la orden de acondicionamiento			
<b>9</b>	El personal de acondicionamiento y control de calidad revisa, documenta, evalúa y define las acciones tomadas de cualquier desviación a la orden de acondicionamiento			
<b>Observaciones</b>				

---



---



---

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Control de la rotulación</i></b>			
1	Existe área de rotulación de materiales			
2	Se cuenta con personal autorizado que verifique y registre la rotulación de materiales			
3	<i>Se manejan de acuerdo a un PNO:</i>			
3.1	Los materiales a rotular			
3.2	Los materiales rotulados			
3.3	Los materiales para impresión			
3.4	Los materiales obsoletos			
4	Hay un almacén específico para materiales rotulados			
<b>Observaciones</b>				



Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Control de la fabricación</b>			
1	El control de la distribución se lleva a cabo conforme a un PNO			
2	Se sigue la política de primera entrada, primera salida, para la distribución de producto			
3	Se cuenta con un PNO que defina la forma de empaque de los productos			
4	Existe documentación que garantiza la integridad del producto durante el proceso de empaque			
5	Se cumplen con las condiciones ambientales de humedad y temperatura indicadas en el marbete del producto			
6	<i>Existe registro de distribución de cada lote de producto que indique:</i>			
6.1	Nombre del producto, forma farmacéutica y presentación			
6.2	Número de lote			
6.3	Identificación del cliente o receptor			
6.4	Cantidad distribuida			
6.5	Fecha de envío y recibo			
7	El retiro del producto se realiza de acuerdo a un PNO que considera:			
7.1	Logística			
7.2	Medios de comunicación			
7.3	Lugar de almacenamiento del producto			
7.4	Evaluación y dictamen			
7.5	Destino final			
<b>Observaciones</b>				

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Devoluciones y quejas</i></b>			
<b>1</b>	Existe un PNO para llevar el control de productos devueltos			
<b>2</b>	Hay un área específica para devoluciones			
<b>3</b>	La Unidad de Calidad evalúa los productos devueltos			
<b>4</b>	Existe evidencia documentada de la liberación, reproceso y distribución final			
<b>5</b>	Las devoluciones son registradas			
<b>6</b>	<i>Este registro incluye:</i>			
6.1	Nombre del producto, forma farmacéutica y presentación			
6.2	Número de lote			
6.3	Cantidad devuelta			
6.4	Nombre y localización de quien devuelve			
6.5	Causa de la devolución			
6.6	Evaluación de los productos devueltos			
6.7	Destino final de los productos devueltos y las autorizaciones correspondientes			
<b>7</b>	Existe un PNO para manejo de quejas			
<b>8</b>	El registro de quejas incluyen:			
8.1	Nombre del producto, forma farmacéutica y presentación			
8.2	Número de lote			
8.3	Nombre y localización de quien realiza la queja			
<b>9</b>	Existe evidencia documentada que indique:			
9.1	Atención a las quejas.			
9.2	Causa de la queja.			
9.3	Acciones a seguir			
<b>Observaciones</b>				

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Control de recuperación y/o reproceso</i></b>			
1	Los productos son recuperados siguiendo PNO			
2	Hay un PNO para reprocesar los productos			
3	El reacondicionamiento del producto se realiza de acuerdo a PNO			
4	La Unidad de Calidad documenta la autorización de cualquiera de los procesos mencionados en los puntos anteriores			
5	Las órdenes de producción y/o acondicionamiento para cada lote que se recupera y/o reprocesa son autorizadas por el responsable sanitario			
6	Existe documentación de pruebas de estabilidad			
7	Los lotes recuperados y/o procesados son autorizados por un responsable autorizado			
<b>Observaciones</b>				

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Control de la contaminación</i></b>			
1	Existe separación entre el área de producción y acondicionamiento			
2	Las áreas de producción y acondicionamiento se comunican siguiendo una secuencia especificada en la orden de producción			
3	Las áreas de producción y acondicionamiento siguen una orden que le corresponde a los niveles de control ambiental establecidos			
4	El personal usa la indumentaria indicada en el PNO correspondiente			
5	Hay PNO que indique restricciones de acceso a las áreas de producción			
6	<i>Se documenta el control microbiológico y de otros contaminantes en:</i>			
6.1	Áreas			
6.3	Equipos			
7	Las verificaciones periódicas se documentan y comparan con los límites microbiológicos y presencia de partículas extrañas			
8	Se documentan las acciones correctivas			
<b>Observaciones</b>				

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Validación</b>			
1	Existe un programa para validación			
2	Tienen productos específicos y documentación para la validación por proceso de producción			
3	El protocolo considera:			
3.1	Objetivo			
3.2	Alcance			
3.3	Materias primas			
3.4	Especificaciones de producto			
3.5	Personal			
3.6	Descripción del (los) proceso(s)			
3.7	Áreas de Producción			
3.8	Equipo			
<b>Observaciones</b>				

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son: **NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Control del laboratorio analítico</b>			
<b>1</b>	<i>Se cuenta con especificaciones escritas para la evaluación de:</i>			
1.1	Materias primas			
1.2	Producto a granel			
1.3	Materiales de acondicionamiento			
1.4	Producto terminado			
<b>2</b>	<i>Se realiza de acuerdo a PNO el muestreo de:</i>			
2.1	Materias primas			
2.2	Producto a granel			
2.3	Materiales de acondicionamiento y			
2.4	Producto terminado			
<b>3</b>	Se hace uso de la FEUM o Farmacopea internacionales para el análisis de Materia Prima			
<b>4</b>	<i>Se cuenta con métodos analíticos validados para:</i>			
4.1	Materias primas que no están incluidas en la FEUM o cualquier Farmacopea internacional			
4.2	Producto a granel			
4.3	Producto terminado			
<b>5</b>	Se cuenta con métodos de prueba para el material de acondicionamiento			
<b>6</b>	Existe un área específica para instrumentos			
<b>7</b>	El área se mantiene en condiciones controladas de temperatura y humedad			
<b>8</b>	La calibración de los instrumentos está programada			
<b>9</b>	El programa de calibración indica la frecuencia de la misma			
<b>10</b>	Hay un inventario de los instrumentos y equipo			
<b>11</b>	Los instrumentos y equipo están debidamente identificados			
<b>12</b>	Cada equipo y/o instrumento cuenta con un instructivo o manual de operación			
<b>13</b>	Existen patrones de referencia certificados para efectuar calibración interna			
<b>14</b>	Existe un PNO para la calibración de los instrumentos			
<b>Observaciones</b>				

Guía de Autoevaluación basada en el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

Los criterios que se proponen para evaluar cada uno de los rubros enunciados son:

**NC = No cumple, C = Cumple y NA = No aplica**

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b><i>Equipo de fabricación</i></b>			
<b>1</b>	Los equipos de fabricación cuentan con las características para realizar los procesos asignados			
<b>2</b>	Los equipos de fabricación se pueden desmontar, limpiar, montar y dar mantenimiento fácilmente			
<b>3</b>	La localización de los equipos de fabricación permiten que su operación, limpieza y mantenimiento se realice fácilmente			
<b>4</b>	<i>La localización e instalación del equipo de producción, empaque y/o manejo de producto permite:</i>			
4.1	Que el operador se mueva con libertad			
4.2	El libre flujo de los materiales			
4.3	Mantener el orden durante el proceso			
4.4	Controlar el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso			
4.5	Su limpieza de las áreas adyacentes			
4.6	Separar cada etapa del proceso			
<b>5</b>	Las superficies de los equipos de fabricación, que están en contacto con los componentes de la fórmula o los productos son de material inerte			
<b>6</b>	El diseño de los equipos de fabricación , evita que cualquier sustancia necesaria para su operación, estén en contacto con los componentes de la fórmula, envases primarios o del producto			
<b>7</b>	El mantenimiento de los productos está programado			
<b>8</b>	La sanitización de los productos está programado			
<b>9</b>	Estas operaciones se realizan conforme al programa			
9.1	Existe documentación			

Punto	Descripción	Criterio		
		NC	C	NA
	<b>Equipo de fabricación</b>			
<b>10</b>	El mantenimiento y sanitización de los utensilios de fabricación es programada			
<b>11</b>	Estas operaciones cumplen con el programa			
11.1	Existe documentación			
<b>12</b>	Cuando no está en uso el equipo y/o utensilios se encuentra:			
12.1	Limpio			
12.2	Protegido			
12.3	Identificado			
<b>13</b>	Antes del uso de equipos y/o utensilios se verifica que esté limpio			
13.1	Existe respaldo físico			
<b>14</b>	El equipo que se usa durante la producción está calificado			
<b>15</b>	Existe un programa de calibración y/o verificación para los instrumentos de los equipos:			
15.1	Automáticos			
15.2	Mecánicos			
15.3	Electrónicos			
<b>16</b>	Están calibrados de acuerdo al programa			
<b>17</b>	Se inspeccionan de acuerdo al programa			
<b>18</b>	Existe evidencia documentada:			
18.1	a) De la calibración y/o verificación			
18.2	b) De la inspección			
<b>19</b>	En caso de usar filtros en sus procesos de producción, se asegura que los materiales de los que están hechos:			
19.1	No liberan fibras			
19.2	No son de/o contengan asbesto			
19.3	Son compatibles con el producto a filtrar			
<b>Observaciones</b>				



Una vez que se realice este ejercicio de autoevaluación y se identifiquen las condiciones del proceso es recomendable llevar a cabo un segundo paso, el cuál consiste en clasificar y analizar la información. Esta tarea puede hacerse empleando las 7 herramientas de la calidad, las cuales nos permitirán identificar de manera más clara las oportunidades de mejora y realizar una planificación concreta que ayude a fortalecer el sistema de calidad.

En la introducción se han citado de manera general las características de las 7 Herramientas de la calidad, sin embargo para nuestro propósito es necesario puntualizar que el conjunto de estas herramientas está conformado por:

- ✚ Histograma
- ✚ Diagrama de Pareto
- ✚ Diagrama causa-efecto (también conocido como diagrama de Ishikawa)
- ✚ Hojas de comprobación o de chequeo
- ✚ Gráficas de control
- ✚ Diagramas de dispersión
- ✚ Estratificación

Es necesario conocer cuales son las características de cada una de ellas y su alcance para poder emplearlas adecuadamente.

A continuación se da un panorama general y algunos ejemplos de cómo pueden aplicarse al caso de estudio.

### ✚ **Histograma**

Esta primera herramienta es útil emplearla cuando se tiene un conjunto de datos sin orden, ya que de esta manera se dificulta extraer la información suficiente que nos indique la gravedad del problema e incluso se puede enmascarar.

En cambio un conjunto de datos asociados a una misma variable, pero que son diferentes entre sí debido a la variabilidad propia del proceso del que provienen, son evidencia de la distribución de probabilidad, que regula el comportamiento de dicho proceso. Es importante conocer esta distribución de probabilidad puesto que con base

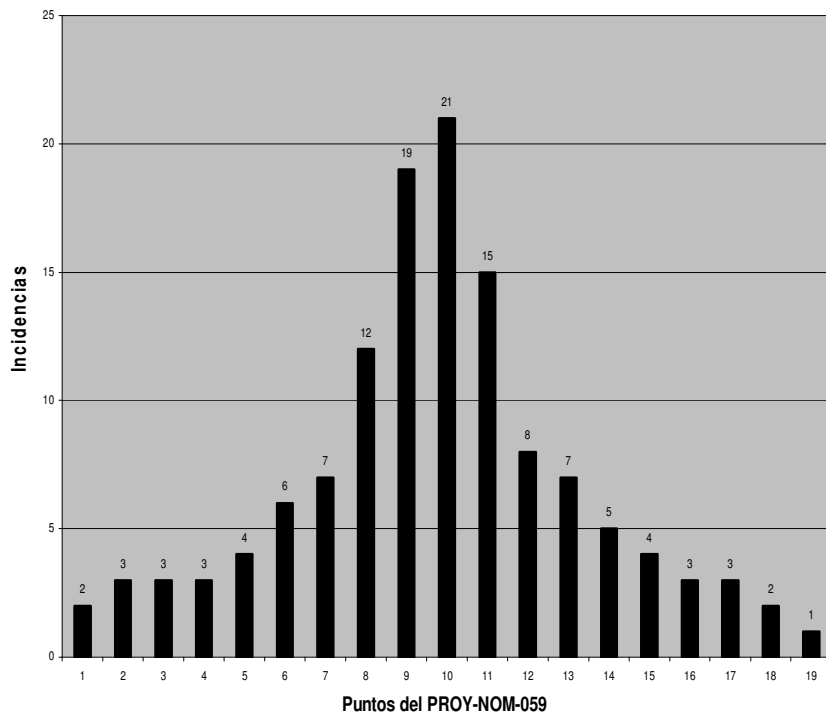
en ella se pueden sacar conclusiones sobre las posibilidades del proceso de cumplir la especificación, o de tendencias no deseadas en la misma. Los histogramas son precisamente la representación gráfica de la distribución de un conjunto de datos.

Los histogramas muestran la frecuencia o número de observaciones cuyo valor cae dentro de un intervalo predeterminado. La forma que tome un histograma proporciona pistas sobre la distribución de probabilidad del proceso de donde se tomó la muestra, por lo que se convierte en una herramienta muy útil de comunicación visual.

En este trabajo se empleará para conocer los puntos de la guía de autoevaluación con mayor incidencia.

A continuación se presenta el diagrama que muestra la distribución.

HISTOGRAMA PRODUCCIÓN TRANSFERÓN oral



Frecuencia del hallazgo	Punto del PROY - NOM - 059
1	Organización
2	Ctrol. Adq Rec de MP y MA
2	Equipo de fab
3	Ctrol de la fab
3	Ctrol de la prod
3	Ctrol acond
3	Ctrol de rec y/o reproceso
3	Ctrol. de la contam
4	Doctos legal y tec
4	Ctrol. Fab FFLNE
5	Personal
6	Prepar y surt de MP y MAc
7	Ctrol. AmMP y May Producto
7	Ctrol de la rotulación
8	Diseño y Const
12	Validación
15	Ctrol. Fab
19	Ctrol. lab analitico
21	Dev. y quejas

## Diagrama de Pareto

Es otra herramienta que ayuda a identificar y separar en forma crítica los pocos proyectos que provocan la mayor parte de los problemas de calidad.

Este sistema debe su nombre al economista Wilfredo Pareto, quien observó que 80% de la riqueza de una sociedad estaba en manos de 20% de la familias. Es Juran el que toma este principio y lo aplica a la mala distribución de las causas de un problema al decir que el 80% de los efectos de un problema se debe solamente 20% de las causas involucradas.

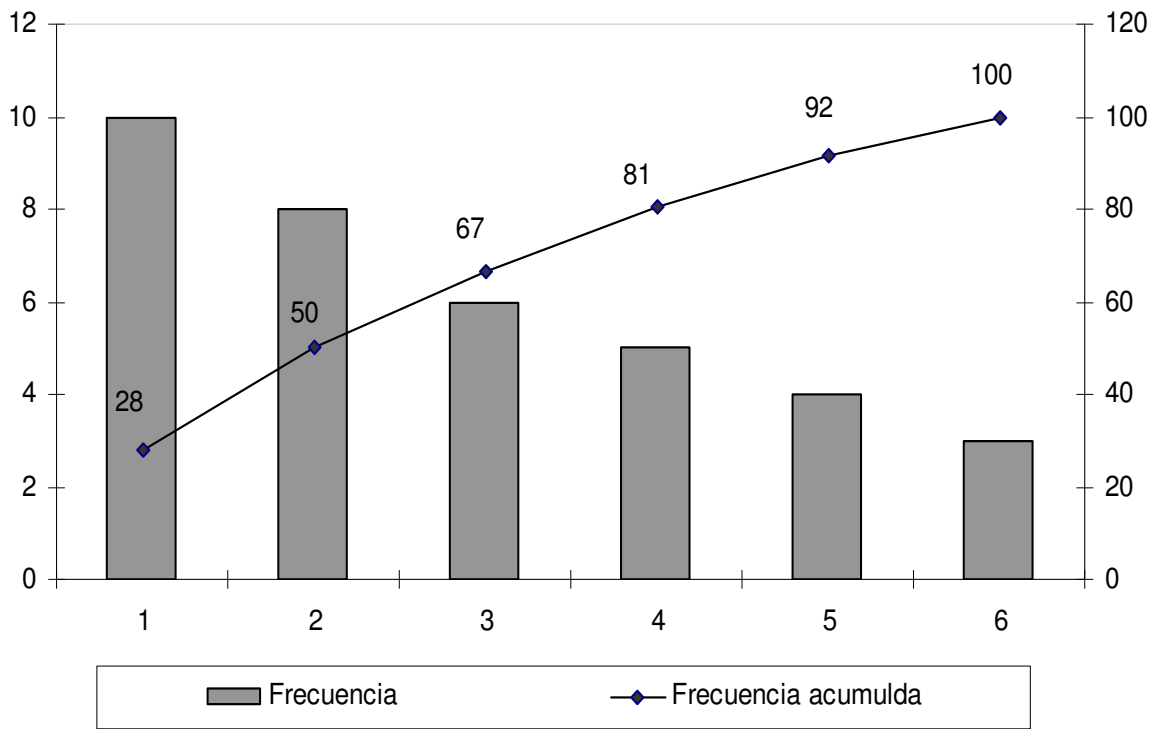
El diagrama de Pareto es una gráfica de dos dimensiones que se construye listando las causas de un problema en el eje horizontal, empezando por la izquierda para colocar a aquellas que tienen un mayor efecto sobre el problema, de manera que vayan disminuyendo en orden de magnitud. El eje vertical se dibuja en ambos lados del diagrama: el izquierdo representa la magnitud del efecto provocado por las causas, mientras que el lado derecho refleja el porcentaje acumulado de efecto de las causas, empezando por la de mayor magnitud.

Para que esta herramienta sea empleada adecuadamente en el caso de estudio y nos permita identificar el 20% que nos ayudará a resolver el 80% restante, es necesario ponderar los puntos del PROY-NOM-059, ya que a pesar de que todos son importantes no tienen el mismo impacto en el proceso.

A modo de ejemplo se tomará la Identificación, la cuál se encontró como una constante oportunidad de mejora. En el diagrama de Pareto que se presenta a continuación se graficó en orden descendente de frecuencia:

1. Equipos
2. Áreas
3. Procesos
4. Departamentos
5. Materiales
6. Tuberías

# DIAGRAMA DE PARETO

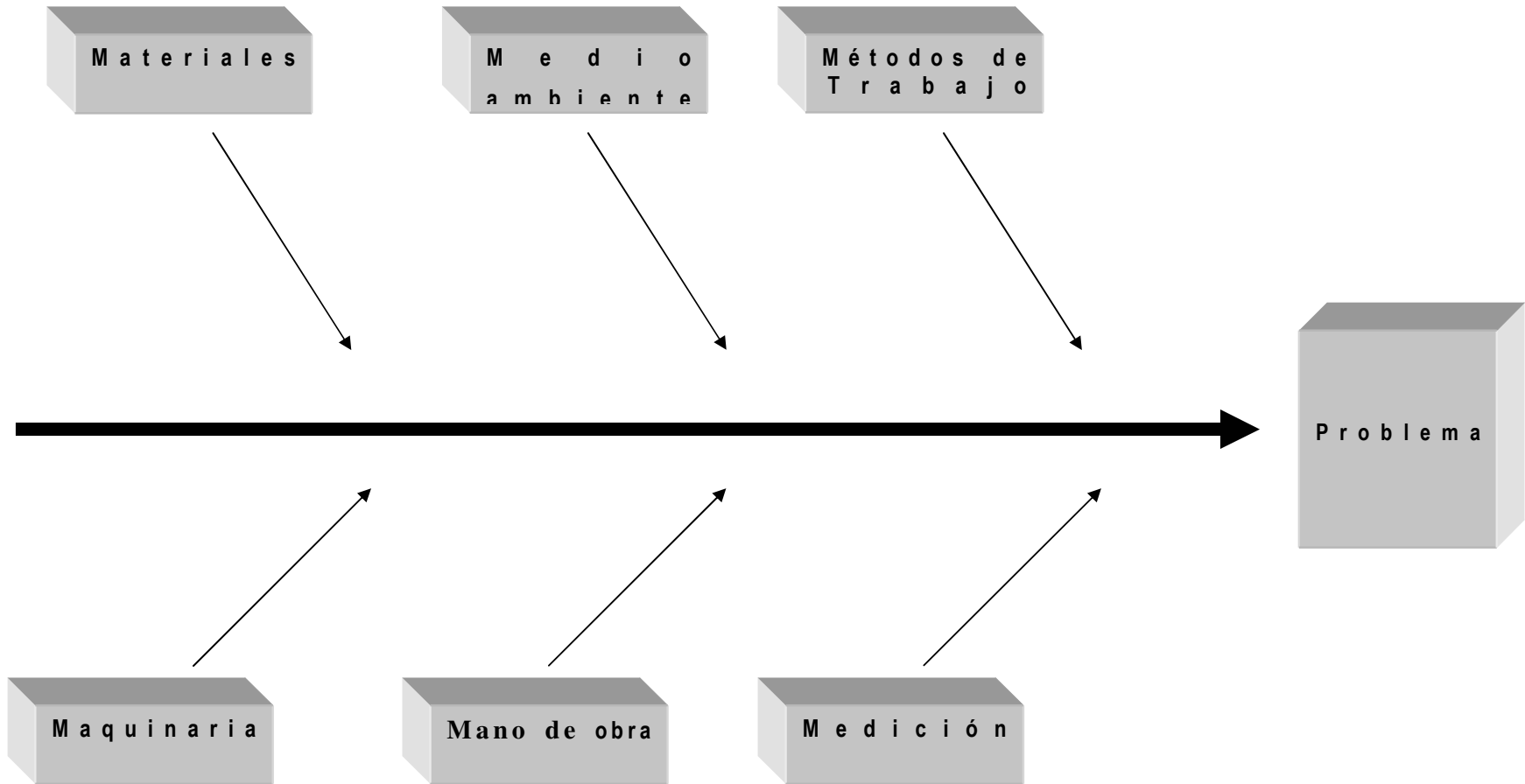


## Diagrama causa y efecto

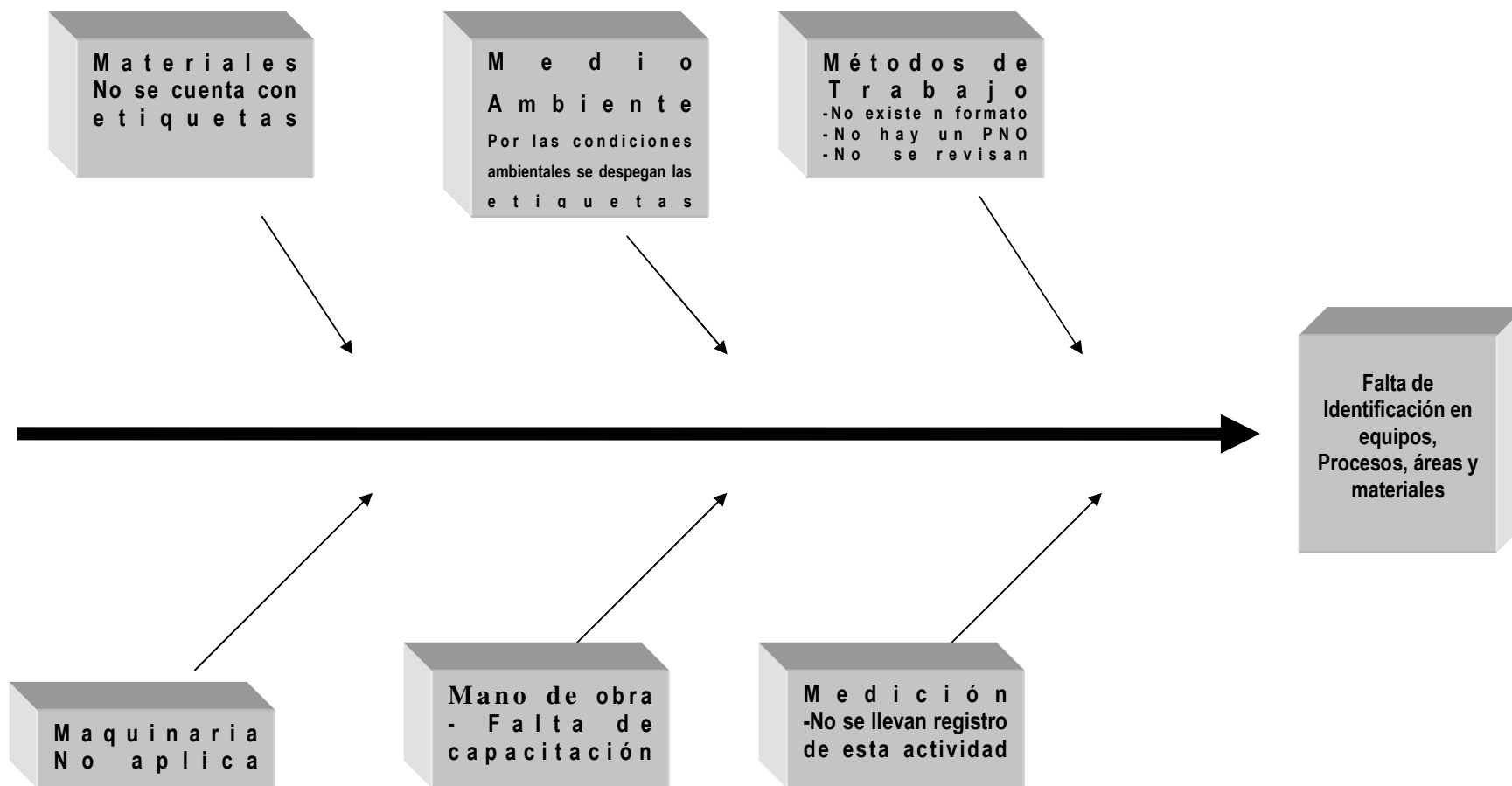
Estos diagramas reciben también el nombre de su creador, Ishikawa, y en algunos casos también el de “espina de pescado” por la forma que adquieren. Son una forma gráfica de representar el conjunto de causas potenciales que podrían estar provocando el problema bajo estudio o influyendo en una determinada característica de calidad. Se utilizan para ordenar las ideas que resultan de un proceso de “lluvia de ideas” al dar respuesta a alguna pregunta de partida que se plantea el grupo que realiza el análisis. Las respuestas que se pueden dar a esta pregunta seguramente serán bastantes y de diversa índole. Si estas ideas se clasifican o estratifican, para posteriormente representarse en forma gráfica en un diagrama de Ishikawa, se tendrá una mejor idea del conjunto de causas potenciales que se creen provocan el problema en cuestión.

El esquema general de este Diagrama es el siguiente:

### Esquema general de un diagrama Causa-Efecto de Ishikawua



Considerando que se ha realizado una lluvia de ideas con el personal que labora en la producción del TRANSFERÓN oral, sobre la de identificación en los rubros esquematizados en el Diagrama de Pareto, podríamos obtener un Diagrama Causa – Efecto como el que se muestra a continuación





## Hoja de verificación

Las hojas de verificación, también conocidas como de comprobación o de chequeo, son un auxiliar en la recopilación y análisis de la información. Básicamente son un formato que facilita que una persona pueda levantar datos en una forma ordenada y de acuerdo al estándar requerido en el análisis que se esté realizando. En control estadístico se utilizan con frecuencia debido a que es necesario comprobar constantemente si se han recabado los datos solicitados o si se han efectuado determinadas operaciones necesarias para asegurar la calidad del proceso y el producto.

Alguno de los usos de las hojas de verificación en procesos productivos son los siguientes:

Verificar la distribución del proceso de producción, e ir elaborando así el histograma correspondiente; registrar la ocurrencia de defectos, verificar las causas de los defectos, representar la localización de los defectos sobre una pieza en particular, y asegurar que se han realizado las actividades programadas de una cierta operación.

El esquema general de las hojas de verificación es el siguiente: en la parte superior se anotan los datos generales del proceso y variables que están siendo medidas; en la parte inferior se transcriben los resultados de dichas mediciones.

La principal ventaja de la utilización de este tipo de herramientas es que facilitan tanto la localización como el análisis de información, además de que permiten visualizar desde un punto de vista claro y amplio la distribución de un proceso de producción, con lo cuál se pueden ubicar y verificar los defectos en el mismo.

A manera de ejemplo a continuación se presenta una hoja de verificación que puede ser empleada en el proceso de inspección de los viales que se emplean para el acondicionamiento del TRANSFERÓN oral.

## HOJA DE VERIFICACIÓN

Fecha \_\_\_\_\_

Folio \_\_\_\_\_

Producto \_\_\_\_\_

Cliente \_\_\_\_\_

Nombre de quien recaba los datos

Proceso  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Especificaciones \_\_\_\_\_

Observaciones \_\_\_\_\_

Turno \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Identificación de defectos de un lote de 100 pzas. de viales empleados para el acondicionamiento del TRANSFERÓN oral.

### Frecuencia

Limpieza -----

Integridad -----

Acabado superior -----

Grosor -----

Diámetro -----

Altura -----

Capacidad -----

Total -----

## Diagramas de dispersión

El diagrama de dispersión es una técnica estadística utilizada para estudiar la relación entre dos variables. Por ejemplo, entre una característica de calidad y un factor que la afecta, entre dos características de calidad relacionadas, o entre dos factores relacionados con una sola característica de calidad. La ventaja de utilizar este tipo de diagramas es que al hacerlo se tiene una comprensión más profunda del problema planteado.

La relación entre dos variables se representa mediante una gráfica de dos dimensiones en la que cada relación está dada por un par de puntos (uno para cada variable).

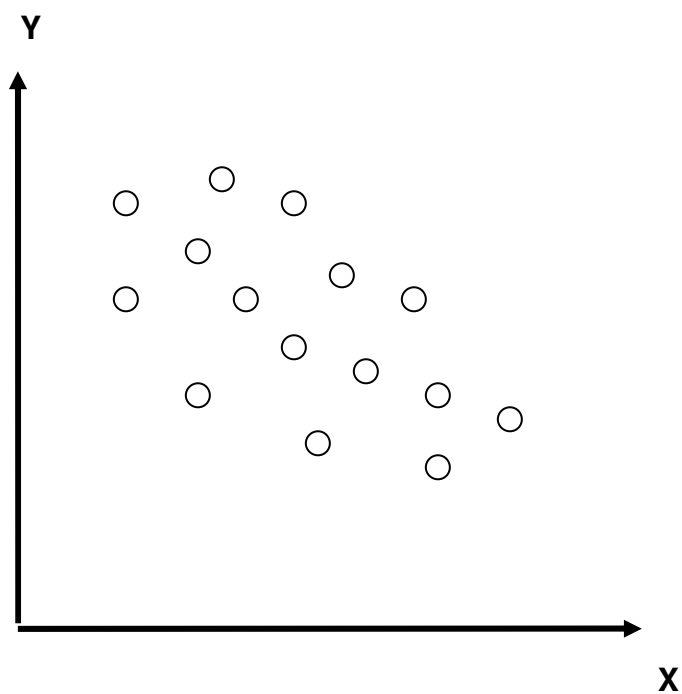
La variable del eje horizontal ( $x$ ) normalmente es la variable causa y la variable del eje vertical ( $y$ ) es la variable efecto. La relación entre dos variables puede ser: positiva o negativa. Si es positiva, significa que un aumento (disminución) en la variable causa ( $x$ ) provocará un aumento (disminución) en la variable efecto ( $y$ ); si es negativa significa que un aumento (disminución) en la variable  $x$  provocará una disminución (aumento) en la variable  $y$ .

Por otro lado, se puede observar que los puntos de un diagrama de dispersión pueden estar muy cerca de la línea recta que los atraviesa, o muy dispersos o alejados con respecto a la misma. Se dice que la correlación es muy fuerte si la dispersión es baja, y que la correlación es débil e incluso nula si la dispersión es alta.

La correlación se utiliza para cuantificar el grado en que una variable provoca el comportamiento de otra.

En este caso para poder dar un ejemplo se requeriría contar con datos extraídos de la verificación de alguna etapa específica, por ejemplo lecturas de presión.

### Esquema General de un Diagrama de Dispersión (negativa)



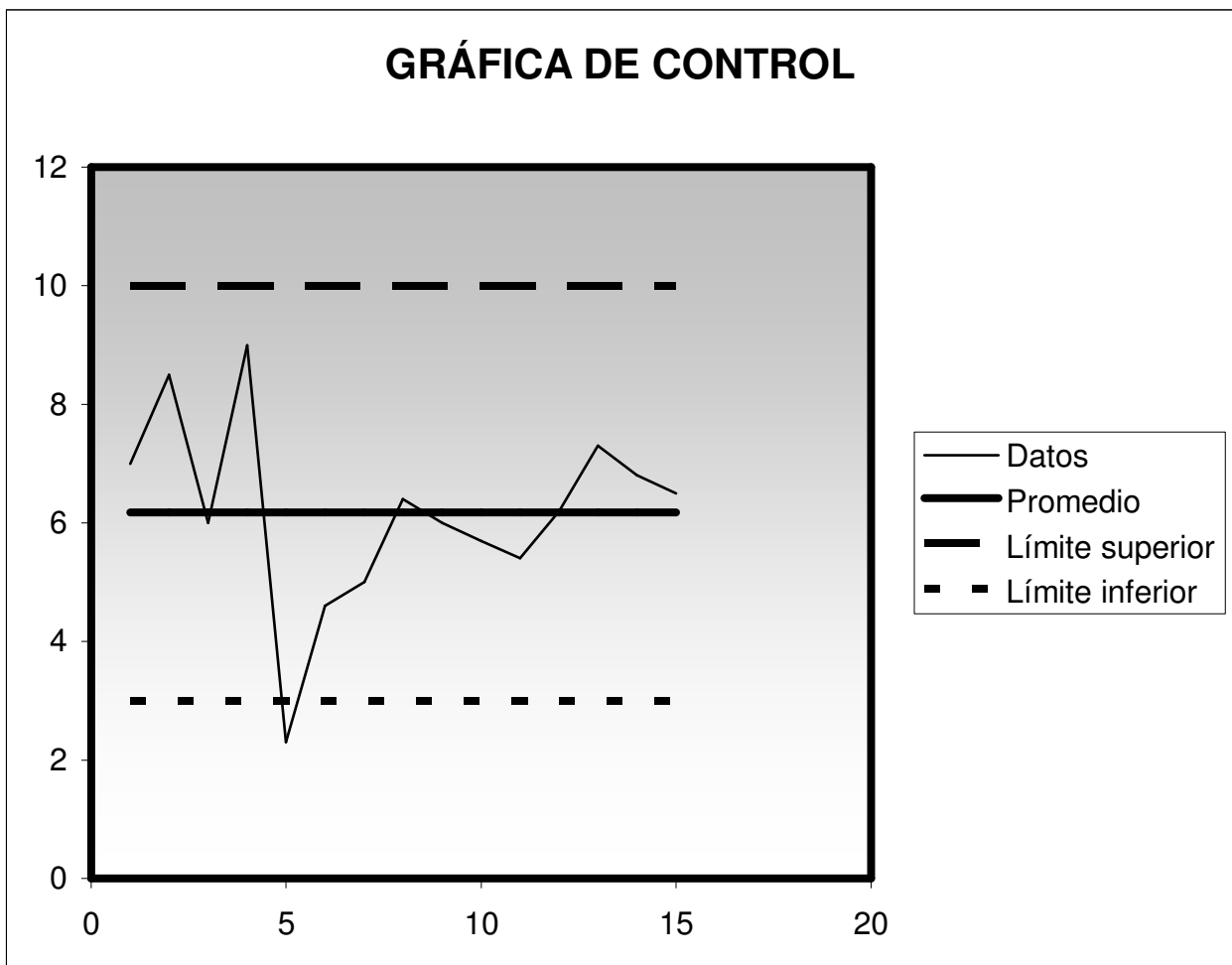
#### Estratificación

Como complemento a los diagramas de dispersión, y con el objeto de organizar la información vital de un análisis causa-efecto, se utiliza el procedimiento de estratificación, que consiste en distinguir los diferentes estratos de donde proviene la información por medio de colores o símbolos, lo cuál se utiliza como información útil para un análisis complementario o posterior.

## 🚧 Gráficas de control

Son consideradas por Ishikawa como una de las herramientas básicas y más efectivos para detectar la presencia de problemas reales o potenciales.

Para ejemplificar esta herramienta también se requieren datos del procedimiento a continuación se presenta el esquema general, de este tipo de gráficas.



## Capítulo VI Resultados

Con base en las observaciones recabadas en la vista se hacen las siguientes recomendaciones ordenadas de acuerdo a los puntos que señala la guía de autoevaluación:

### **Organización**

La planta debe operar bajo un organigrama que asegure la independencia en cuanto a línea de reporte entre los departamentos de calidad y producción.

Este organigrama debe estar en un lugar visible con fecha clara que indique la vigencia.

Se debe contar con un PNO que establezca la asignación de fechas de caducidad y reanálisis.

### **Personal**

Establecer por escrito las responsabilidades y obligaciones del personal, así como un sistema de capacitación continua y supervisión médica.

### **Documentación legal y técnica**

Emitir reportes escritos sobre la elaboración, revisión, consulta, acceso y cambios a la documentación legal y técnica.

En la orden maestra se deben especificar los rendimientos máximos y mínimos de cada una de las etapas, así como una descripción de los envases y producto.

Contar con un registro de quejas y devoluciones.

### **Diseño y Construcción**

Las instalaciones deben favorecer la producción, análisis y almacenamiento adecuado del TRANSFERÓN oral.

Incrementar las medidas de limpieza y mantenimiento en todas las etapas de elaboración del producto para asegurar un producto higiénico y para salvaguardar la salud del personal.

### **Control de la Fabricación**

Identificación de todos los envases, equipos y áreas.

### **Control de la adquisición y Recepción de Materias Primas**

Elaboración de un PNO que contemple la limpieza, inspección y manejo fácil de materiales de acondicionamiento y materias primas de acuerdo a su colocación, la cuál debe ser sobre tarimas o anaqueles.

### **Control del almacenamiento de Materias Primas, material de acondicionamiento y producto**

Implementar un sistema de identificación para evitar confusión y contaminación. Dar seguimiento estricto en cada etapa a las Materias primas, material de acondicionamiento y producto mediante registros claros.

### **Preparación y surtido de Materias primas y Material de Acondicionamiento**

La planta debe contar con un área específica para la preparación y surtido de materia prima y material de acondicionamiento. Estas áreas deben tener entre sus características diseño apropiado que permita el flujo del personal y materiales, acabado sanitario, filtros. Además el personal involucrado en estas etapas debe llevar a cabo un control y registro claro de esta parte del proceso.

### **Control de la producción**

Se debe contar con registro de seguimiento de rendimientos finales e intermedios, así como con documentación de la investigación que se realiza cuando estos salen de los rangos establecidos.

### **Control del acondicionamiento**

Designar un área específica y adecuada para esta tarea. Documentar cualquier desviación y las acciones tomadas.

### **Control de la fabricación**

Mejorar el sistema de registro y seguimiento de cada una de las etapas de producción.

### **Devoluciones y quejas**

Concretar la creación de un departamento de devoluciones y quejas para poder atender las situaciones que se presenten en este rubro.

### **Control de recuperación y/o reproceso**

Concretar la creación o convenios con laboratorios de tercería que les permita realizar este tipo de actividades.

### **Control de la contaminación**

Asignar las áreas de manera que se evite la contaminación y flujo no unidireccional tanto del personal como del producto y materiales.

### **Validación**

Concluir todos los procesos de validación que actualmente se están realizando y programar la validación de los sistemas restantes.

### **Equipo de fabricación**

Realizar la calificación de todos los equipos, archivando toda la documentación que compruebe que se ha llevado a cabo esta tarea.



## **Capítulo VII**

### **Análisis de Resultados**

Los resultados anteriores nos dan un panorama bastante amplio sobre las condiciones en las cuales se lleva a cabo la producción del TRANSFERÓN oral, en la cuál podemos visualizar oportunidades de mejora.

Estos resultados fueron obtenidos por medio de la auditoría realizada, tomando como referencia el PROY-NOM-059, sin embargo al momento de desarrollarla me percaté de la necesidad de tener una guía de auditoria interna adecuada a las características de la producción del TRANSFERÓN oral.

Es así como surge la propuesta de una guía de auditoria interna la cuál tiene como objetivo el estandarizar esta práctica, considero que el llevar a cabo auditorias internas será un pilar de gran ayuda tanto para la estandarización del actual proceso de fabricación como para la planeación y ejecución del proyecto de expansión; ya que permitirá la obtención de información detallada, sistemática y considerando que al menos los elementos más representativos de cada sistema fueron revisados.

Si bien es cierto que, la guía de auditoria interna permite obtener información de calidad y un panorama mucho más minucioso del proceso, sin embargo es muy posible que aún con esto siga siendo difícil establecer un listado de prioridades que conlleven planes de acción adecuados.

Es aquí donde el análisis de la información recabada con la guía de auto evaluación se torna de gran utilidad. Como se plantea en capítulos anteriores, esto se puede realizar por medio de las llamadas 7 Herramientas de la Calidad.

Por ejemplo si elaboramos el Histograma con las observaciones de campo podemos identificar que la parte de Devoluciones y quejas es la de mayor incidencia, seguida por la de control de Calidad, Control de Laboratorio Analítico,

Control de Fabricación, Validación, Diseño y Construcción, Control de la Rotulación y así sucesivamente hasta Organización.

Sin embargo esta distribución debe ser analizada sin perder de vista las características del caso en estudio y ponderando los rubros que están siendo evaluados.

Por ejemplo; en el caso de Devoluciones y Quejas se presentan el mayor número de observaciones de mejora, así que como parte del crecimiento del proyecto de producción del TRANSFERON deberá contemplarse la mejora de este sistema, a través del desarrollo de un departamento orientado a la atención de devoluciones y quejas.

En contraste con el anterior, tenemos el caso del sistema de Validación, el cuál está en cuarto lugar de frecuencia de observaciones de acuerdo a la guía propuesta. Sin embargo este rubro tiene la ponderación más alta, ya que para la Industria Farmacéutica es un pilar fundamental en el Aseguramiento de la Calidad.

Cabe señalar que al igual que el Histograma, el empleo del resto de las Herramientas de Calidad debe hacerse con criterio y sin perder de vista las características del proceso en el cuál se quieren aplicar.

Es así que en este trabajo, para la elaboración del Diagrama de Pareto se vio que lo más conveniente era realizarlo para cada uno de los rubros de la guía.

En el ejemplo expuesto se tomó como punto de análisis, la Identificación, pues se encontró como una constante oportunidad de mejora en los equipos, áreas, procesos, departamentos, materiales y tuberías. Gracias al Diagrama de Pareto se puede concluir que el 80% de los problemas de identificación, se encuentran asociados a los equipos, pues representan un 20%.

Para conocer la causa de este comportamiento evidenciado en el Diagrama de Pareto, se puede realizar una lluvia de ideas las cuales se pueden ir agrupando en

las 6 categorías (Materiales, Medio Ambiente, Métodos de trabajo, Maquinaria, Mano de Obra, Medición) que conforman el Diagrama Causa –Efecto de Ishikawa, es importante tomar en cuenta que algunas de las categorías que contempla este Diagrama pueden no aplicar.

De acuerdo al segundo Diagrama expuesto en el capítulo anterior, el cuál fue construido considerando las posibles ideas que pueden surgir al llevar a cabo una lluvia de ideas, podemos proponer que los posibles planes de acción correctivos en este caso serían:

- a) Establecer formatos
- b) Capacitación del personal
- c) Revisión
- d) Contar con material de etiquetado adecuado

Respecto a las 4 Herramientas de Calidad estantes: Estratificación, Gráficas de Control, Diagramas de Dispersión y Hojas de Verificación; como se ha mencionado no se pueden poner ejemplos concretos para el caso de estudio ya que por su naturaleza y alcance necesitaríamos una serie de datos obtenidos del proceso.

Su descripción en este trabajo tiene como finalidad el ejemplificar como pueden ser empleadas.

Sin embargo una vez que se obtengan datos a través de ellas, pueden ser analizados conjuntamente con los obtenidos por las otras tres herramientas, de tal forma que podamos tener un panorama completo del proceso.

Esto nos permitirá realizar un análisis que contemple todas las etapas que conforman el proceso de producción.

Una vez conocido el estatus, se debe proceder a elaborar un esquema de ponderación de las acciones correctivas, las cuales deben ser adecuadas a la oportunidad de mejora en la que se planea implementar.

Es muy importante que estas acciones correctivas estén sujetas a una revisión constante, con la finalidad de evaluar si su ejecución está dando los resultados que se esperan, si es necesario replantearla o incluso suplantarla.

Este análisis también debe servir como base para la toma de decisiones que los procesos correctivos requieren.

No se debe perder de vista que todo este análisis e implementación de acciones correctivas tienen como fin la implementación de una cultura de mejora continua.

El lograr una cultura de mejora continua no es una tarea sencilla, debe verse como un proceso que lleva tiempo pues no puede introducirse de la noche a la mañana.

Su implementación será posible gracias a los datos que se obtengan de las auditorías internas y su respectivo análisis por medio de las 7 Herramientas de la calidad.

A partir de la segunda auditoría se podrá evaluar si las acciones correctivas son las adecuadas ya que se tomará como punto de partida los resultados obtenidos en la anterior al tiempo que se podrá conocer si se está cumpliendo con el objetivo de establecer una cultura de calidad en cada una de las etapas que conforman la producción del TRANSFERÓN oral.

## **Capítulo VIII**

### **Conclusiones**

De acuerdo al Objetivo general se puede concluir que el seguimiento de las buenas prácticas de fabricación en la producción del TRANSFERON oral. Requiere de mejoras, lo cuál no implica que actualmente se esté produciendo un hemoderivado inseguro para uso humano, lo cuál se constató en la visita realizada. En este punto lo que se requiere es sistematizar cada una de las etapas, lo cual implica incrementar la capacitación del personal, contar con el equipo, áreas y el material que demandan las diferentes actividades.

Adicional a esto se puede concluir también que:

a) El haber auditado las instalaciones y el apoyo e información aportados por el personal, fue de gran ayuda y pieza clave para el desarrollo de este trabajo. Ya que al verificar las condiciones a través de la visita de inspección y al conocer el proceso, fue posible el tener elementos para hacer propuestas de mejoras como lo es la guía de autoevaluación.

Esta guía de autoevaluación tiene como fin el estandarizar y garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. En este sentido la regulación aplicable – PROY-NOM-059 - fué un buen punto de partida para la elaboración de la guía de autoevaluación, pues permite ser un marco de referencia durante la ejecución de las auditorias que contempla los aspectos a evaluar. En caso de no contar con una herramienta de este tipo el desarrollo de la auditoria queda sujeto a un proceso menos sistemático; es decir a la experiencia del auditor y alcance de la misma pudiendo correr el riesgo de omitir involuntariamente aspectos importantes que debieran ser evaluados durante la auditoria.

Otra ventaja de la guía de auto evaluación es que la información que se obtiene de esta, puede ser analizada por ejemplo con las 7 Herramientas de la Calidad, lo cuál nos da la pauta de las acciones correctivas a implementar.

El contar con un sistema de autoevaluación que nos permita monitorear constantemente el proceso además de darnos a conocer las oportunidades de mejora será la base para la planeación e implantación de acciones correctivas adecuadas, con lo cuál tendremos un proceso robusto en el cuál podrán hacerse mejoras con miras a disminuir defectos , retrabajos, rechazos,, haciendo más eficientes y confiables los procesos para poder estar a la vanguardia en el campo de la Industria Farmacéutica.

Es importante no perder de vista que además de las auditorias internas una fortaleza clave para estandarizar y robustecer el proceso es la adopción de una cultura de calidad, la cuál como ya se ha mencionado no consiste solamente en el seguimiento de formularios de comportamiento sino que es una actitud de aprendizaje y apertura a los cambios que demanda la evolución del proceso.

Por último quisiera mencionar que lo que motivó la elección y desarrollo de este tema de tesis, es que el TRANSFERÓN oral ha demostrado ser un coadyuvante muy eficaz en los diferentes padecimientos en los cuales se ha empleado, lo cuál si se logra incorporar en el mercado nacional, tendrá un impacto directo positivo en la salud de los mexicanos.

## Bibliografía

- [1] Lawrence HS.1955. The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leukocytes. J Clin Invest
- [2] Fudenberg HH, Spitler Le, Levin AS. 1972. Treatment of immune deficiency. Am J Pathol
- [3] Wilson GB & Fudenberg HH. 1983. Is controversy about transfer factor therapy nearing an end? Immunol Today
- [4] Pérez Tapia, Mayra, *Efectos de los DLE's en la expresión de Osteopontina (OPN) sobre las células mononucleares de sangre periférica (PBMNC)*, IPN, México, 2001.
- [5] PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos
- [6] Buenas Prácticas de Manufactura y laboratorio en el Nuevo Marco de la Normalización en México, Trabajo Monográfico de Actualización, Ma. De los Dolores Campos Echeverría, 1995, México.
- [7] [www.encb.ipn.mx](http://www.encb.ipn.mx)
- Diplomado en Administración Farmacéutica. Educación Continua. Facultad de Química, UNAM 2005.
  - Cartelon, Frederick y Agalloco, James, *Validation of Farmaceutical Process*, New York, Marcel Dekker, Inc. 1999, cap. III.
  - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª edición
  - Evolución de la Normalización en México en Buenas Prácticas Fabricación. Trabajo escrito vía cursos de Educación Continua. Javier Ramos Hernández. 2005.
  - Propuesta para la implementación de las Buenas Prácticas de Fabricación en una compañía Maquiladora de Cosméticas. Nancy Orihuela Olvera. 2003.
  - Guidance for industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. September 2006.
  - Desarrollo de una Cultura de Calidad. Segunda edición. Humberto Cantú. Editorial Mc Graw Hill. 2001

- Guía de Auditorías técnicas. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Monografía técnica no. 5 Segunda edición. CIPAM. México, Distrito Federal, 2005.
- Andrea Eugenia Ortega Calixto. Propuesta de un manual de Buenas Prácticas de Fabricación para una planta de medios de Contraste oral. 2005. Facultad de Química.
- Inmunología Celular y Molecular. Tercera Edición. Abbas, A.K., Lichtman A. H., Pober J.S., Interamericana, McGraw-Hill
- Inmunología de Memoria, Rojas, O. 2002.
- Fabre R.A. †, Pérez T.M., Aguilar L. D. † Rangel M.J†., Estrada-García I., Hernández- Pando & Estrada-Parra S. Transfer factors as immunotherapy and supplement of chemotherapy in experimental pulmonary tuberculosis. Clin Exp Immunol 2004; 136:215-223.
- QFB Rodríguez A., M. en C. Serrano Miranda E., Dra. Flores Sandoval G., Dr. Orea M., Dr. García J., Badillo A., Dr. Estrada S. El efecto Terapéutico del Factor de Transferencia en el Tratamiento de pacientes con dermatitis atópica grave. Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica. Vol. 11, Num. 1 Enero- Abril 2002, pp 9-11.
- Kirkpatrick C. H. Transfer Factors: Identification of Conserved Sequences in Transfer Factor Molecules. Molecular Medicine 6 (4): 332-341, 2000.
- Sistemas de gestión de la Calidad- Requisitos. Norma Internacional. ISO 9001:2000. Traducción Certificada.
- Auditor Interno 9001:2000. Altos Group. Quality Standard
- Sistemas de Gestión de la Calidad – Fundamentos y Vocabulario. Norma Internacional Iso 9000:2000. Traducción Certificada.



## ABREVIATURAS

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
CD	Calificación de Diseño
CE	Calificación de Ejecución o Desempeño
CI	Calificación de la Instalación
CO	Calificación Operacional
CIPAM	Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura
Da	Dalton
DTH	Delayed Type Hypersensitivity
DLE	Dialyzable Leukocyte Extracts
ENCB	Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
FDA	Food and Drug Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FT	Factor de Transferencia
GMP	Good Manufacturing Practices
IPN	Instituto Politécnico Nacional
mL	Mililitro
PROY- NOM-059	PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
RIC	Respuesta Inmune Celular
SSA	Secretaría de Salud
TQM	Total Quality Management