



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO EXPLORATORIO COMO PRIMERA ETAPA DE LA
CALIFICACIÓN DEL QUÍMICO ANALISTA DE CONTROL DE
CALIDAD.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

ANTONIO PRIETO HERRERA

ASESOR DEL TEMA

DRA. VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS

SUPERVISOR TÉCNICO

Q.F.B. LILIANA LAGUNAS TAPIA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2019





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: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

VOCAL: VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS

SECRETARIO: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO

1ER. SUPLENTE ELSA FLORES MARROQUÍN

2DO. SUPLENTE DAVID BRAVO LEAL

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO Y FACULTAD DE QUÍMICA U.N.A.M.

ASESOR DEL TEMA

DRA. VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS

SUPERVISOR TÉCNICO

Q.F.B. LILIANA LAGUNAS TAPIA

SUSTENTANTE

ANTONIO PRIETO HERRERA

ESTUDIO EXPLORATORIO COMO PRIMERA ETAPA DE LA CALIFICACIÓN DEL QUÍMICO ANALISTA DE CONTROL DE CALIDAD.

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO GENERAL	3
3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
4. GENERALIDADES	4
5. LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD	13
6. CALIFICACIÓN DE PERSONAL	18
7. CASO PROBLEMA	25
8. METODOLOGÍA	28
8.1. PESADA, TOMA DE ALÍCUOTA Y AFORADO DE UNA SOLUCIÓN.	30
8.2. MEDICIÓN DE DIMENSIONES	33
8.3. CONTEO DE COLONIAS EN PLACA	38
9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	42
9.1. PESADA, TOMA DE ALÍCUOTA Y AFORADO DE UNA SOLUCIÓN.	42
9.2. MEDICIÓN DE DIMENSIONES.	52
9.2.1. MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE	52
9.2.2. ANÁLISIS FÍSICO DE PRODUCTO TERMINADO	55
9.3. CONTEO DE COLONIAS EN PLACA	57
9.4. ANÁLISIS DEL CASO PROBLEMA	59
10. CONCLUSIONES	60
11. BIBLIOGRAFÍA	61

1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica dado el ámbito de la salud, debe ser muy exigente con diversos aspectos que involucran la fabricación de un medicamento.

Se ha identificado que el personal es una de las principales fuentes de variación en un proceso, sin embargo, también debemos reconocer al personal como un recurso que puede fomentar la mejora continua de todos los procesos. Por ello es importante desarrollar las capacidades del trabajador, porque no sólo proporciona beneficios para los empleados sino también a la organización, ayuda a los trabajadores fortaleciendo sus habilidades, cualidades, actitudes, etc. y beneficia a la organización al contar con eficaz y eficiente. La capacitación, entre otros aspectos, hará que el trabajador sea más competente y hábil.

Pero la capacitación hoy en día va más allá, ya no solo se trata de dar a leer un procedimiento o dar una exposición. El personal generalmente necesita nuevos desafíos que lo estimulen y mantengan satisfecho con su trabajo. Se debe fomentar la participación del personal, a través de ejercicios, preguntas abiertas, exámenes, entre otros, de manera que se tenga evidencia documentada de la comprensión de la capacitación. En la industria farmacéutica, uno de esos retos involucra la calificación del personal.

Dados los diversos cambios y nuevas exigencias regulatorias aplicables al personal dentro de la industria farmacéutica, sobresale la exigencia de que ya no es suficiente contar con evidencia de capacitación de personal, sino también de contar con evidencia de la calificación de personal.

De acuerdo con la definición de la **NOM-059-SSA1-2015** la calificación es la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos. Si hablamos en específico sobre la calificación de personal es contar con

evidencia documental que el personal ha sido capacitado y que la capacitación ha sido eficiente.

El presente trabajo muestra las actividades relacionadas a un estudio exploratorio como primera etapa de la calificación del personal del laboratorio de control de calidad, las actividades que se realizaron desde la planeación, la recopilación de datos, el reporte y el análisis de resultados. Estas actividades tienen como objetivo llevar a cabo un sondeo de la situación actual de los analistas del laboratorio de control de calidad. Con los resultados finales se hacen algunas propuestas para que en un futuro cercano sea posible establecer un sistema de calificación eficiente y secuencial.

2. OBJETIVO GENERAL

Proponer un estudio exploratorio como una primera etapa que sustentará las bases del proceso de calificación del personal en el laboratorio de control de calidad en la industria farmacéutica de acuerdo con la NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el proceso de calificación de personal que actualmente se lleva a cabo en una empresa farmacéutica de acuerdo con la NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- Describir un estudio exploratorio realizado en un laboratorio de control de calidad en la industria farmacéutica, enfocado a la calificación de personal de acuerdo con la NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- Evaluar la capacidad del personal para realizar las operaciones unitarias: pesada de una muestra, aforado de una solución, toma de alícuota, medición de dimensiones y conteo en placa.
- A partir de los resultados obtenidos, proponer un sistema de calificación de personal dentro del laboratorio de control de calidad.

4. GENERALIDADES

En la actualidad la calidad total es una demanda que no se puede postergar y busca comprometer a un cambio radical nuestra manera de pensar, trabajar administrar, vender, competir e incluso en nuestro día a día. El compromiso es aún mayor para industrias como la farmacéutica, cuyos productos están destinados a prevenir y curar enfermedades, conservar la salud y donde un mal manejo de la calidad de un producto pone en riesgo la vida del paciente. **(CIPAM ,2005)**

El laboratorio de control de calidad constituye una parte fundamental del proceso de producción de medicamentos pues debe garantizar la confiabilidad de los resultados y los dictámenes realizados.

Las actividades del laboratorio de control de calidad comprenden la organización, documentación y procedimientos que garanticen que se lleven a cabo las pruebas cumpliendo las BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio), de acuerdo con los métodos y especificaciones vigentes, para que los insumos y productos no sean liberados para su uso o venta hasta que su calidad haya sido evaluada. **(NOM-059-SSA1-2015)**

El laboratorio de control de calidad es el encargado de ejecutar los análisis necesarios a los productos finales, intermediarios, material de envase y empaque o materias primas con la finalidad de garantizar que los diversos productos cumplan con las especificaciones establecidas para cada uno de ellos, en salvaguarda de la salud del paciente. Los diversos ensayos que se ejecutan comprenden pruebas físicas, químicas y microbiológicas.

La química analítica desempeña un papel importante en casi todos los aspectos de la química: agrícola, clínica, ambiental, forense, de manufactura, metalúrgica y de manera especial en la farmacéutica. La calidad de los productos manufacturados depende a menudo de que las proporciones químicas sean las adecuadas, y la medición de los componentes es una parte necesaria del control de calidad. La pureza de los medicamentos determina su eficacia. Para analizar productos farmacéuticos, antes de

administrarlos a los consumidores se siguen procedimientos desarrollados por químicos analíticos. **(Christian, Gary D., 2009)**

En la industria farmacéutica, la química analítica brinda los medios para probar las materias primas y para asegurar la calidad de los productos terminados en los que la composición química es de primordial importancia. **(Christian, Gary D., 2009)**

Los químicos analistas son aquellos cuya función principal es la de realizar ensayos fisicoquímicos y microbiológicos apoyados en la química analítica y la microbiología. Por ello deben contar con una sólida formación en ciencias básicas, deben ser capaces de implementar y ejecutar técnicas analíticas e instrumentales destinadas a la identificación y cuantificación de los componentes presentes en muestras de distinto origen, así como en el tratamiento de datos, aseguramiento de la calidad y confiabilidad de los resultados analíticos. **(Christian, Gary D., 2009)**

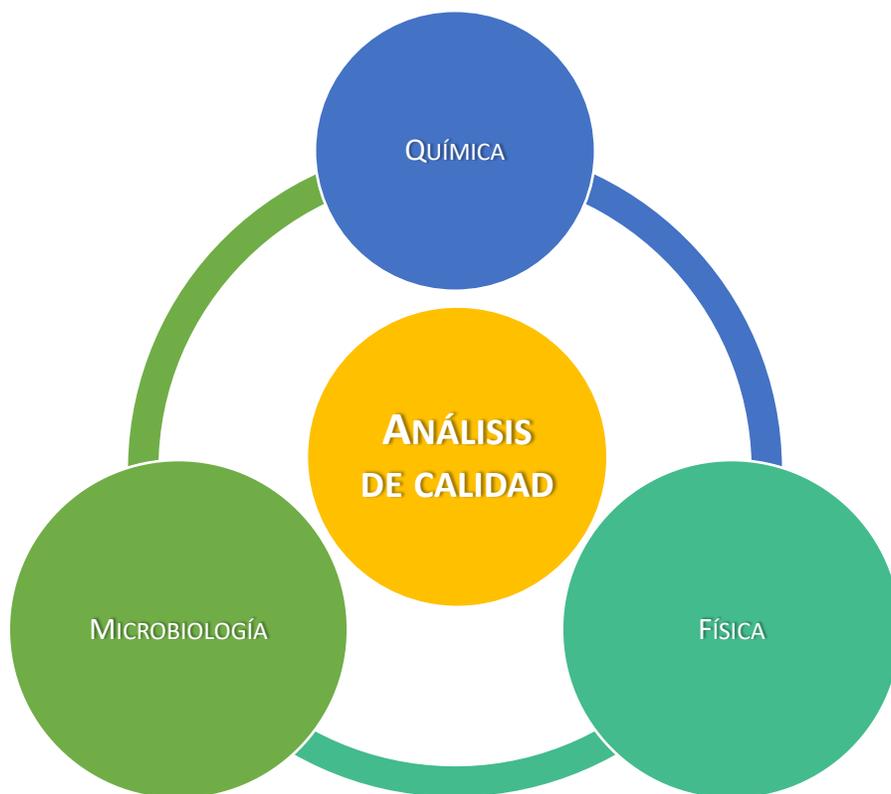


Figura 1. El análisis de Calidad está sustentado en la química, la física y la microbiología.

Los químicos analíticos trabajan para mejorar la confiabilidad de las técnicas existentes a fin de satisfacer las exigencias de mejores mediciones químicas que surgen constantemente en nuestra sociedad. Adaptan metodologías probadas a nuevas clases de materiales o para responder a nuevas preguntas acerca de su composición y sus mecanismos de reactividad. Investigan con el fin de descubrir principios completamente nuevos de medición **(Christian, Gary D., 2009)**

Derivado de lo anterior, debemos reconocer al químico analítico como uno de los elementos más importantes para brindar seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos, un recurso que constantemente aporta a la mejora continua de todos los procesos.

Sin embargo, el químico analítico y en general todo el personal involucrado en las Buenas Prácticas de Fabricación es considerado como una de las principales fuentes de variación de un proceso. El personal involucrado en las Buenas Prácticas de Fabricación, si no es capacitado eficientemente, puede alterar las condiciones de trabajo, poniendo en riesgo el concepto de calidad de un producto.

Por ello las organizaciones farmacéuticas deben proporcionar al químico analítico oportunidades para mejorar sus habilidades. Esto se conoce como desarrollo de personal e incluye aquellas actividades designadas a capacitar y motivar al empleado para ampliar sus responsabilidades dentro del laboratorio y de la empresa.

Incluso la **NOM-059-SSA1-2015** en el apartado 7.1.1, menciona:

“El elemento más importante para la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos es el personal, por lo que es responsabilidad del fabricante contar con el número suficiente de personal calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de medicamentos. El personal debe recibir inducción en Buenas Prácticas de Fabricación desde su contratación, entrenamiento en las actividades que va a realizar y capacitación continua.”

Generalmente, es más costoso contratar y capacitar nuevo personal, aun cuando éste tenga los requisitos para la nueva posición, que desarrollar las habilidades del personal

existente. Además, al utilizar y desarrollar las habilidades del trabajador, la organización entera se vuelve más fuerte, productiva y rentable.

El empleado generalmente necesita nuevos desafíos que lo estimulen y mantengan satisfecho con su trabajo. Es responsabilidad de la organización reconocer el potencial de los trabajadores y ofrecerles nuevas oportunidades. El hacer esto, sobre todo en la industria farmacéutica, traerá grandes beneficios. Uno de esos retos puede involucrar la calificación del personal.

En el ámbito regulatorio encontramos cambios y nuevas exigencias aplicables al personal dentro de la industria farmacéutica. Dentro de las exigencias regulatorias mencionadas, podemos encontrar la norteamericana, la europea, la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por supuesto la mexicana.

Los productos exportados hacia los Estados Unidos de Norteamérica siguen lo establecido en el CFR 21, que en su parte 211 contiene los requerimientos necesarios sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos. El apartado 211.25 habla específicamente sobre la calificación de personal y menciona lo siguiente:

“Debe haber un número adecuado de personal calificado para realizar y supervisar la fabricación, procesamiento, empaque o conservación de cada producto farmacéutico.” **(CFR 21 parte 211, 2017).**

“Cada persona involucrada en la manufactura de un medicamento, tendrá la educación, capacitación y experiencia o una combinación de estas que permita al personal desempeña las funciones asignadas.” **(CFR 21 parte 211, 2017).**

“La capacitación será en las operaciones árticulares que el personal realice y con base en las Buenas Prácticas de Fabricación actuales” **(CFR 21 parte 211, 2017).**

“La capacitación será impartida por personal calificado en una base continua y con la frecuencia suficiente para asegurar que todos los empleados están familiarizados con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación que le aplican”. **(CFR 21 parte 211, 2017).**

La Comisión Europea, en el volumen 4 de la Eudralex dedicado a las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos para uso humano y animal, también contempla nuevas necesidades de calificación de personal:

“La correcta fabricación de medicamentos depende de las personas. Por esta razón debe haber suficiente personal calificado para llevar a cabo todas las tareas que son responsabilidad del fabricante. El fabricante debe disponer de un número adecuado de personal con las calificaciones y la experiencia práctica necesaria.” **(Eudralex, 2014)**

El Departamento de Medicamentos Esenciales y Productos de Salud (EMP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) trabaja con los países para promover las políticas y capacidades técnicas en sistemas de salud, desarrolla estándares internacionales para la fabricación y regulación de productos de salud y brinda orientación a los sistemas de salud de todo el mundo para que los suministren de manera segura, económica y eficaz. A través de su reporte 52 menciona los siguientes puntos referentes a la capacitación y calificación del personal:

“Debe haber suficiente personal calificado para llevar a cabo todas las tareas que afecten la calidad del producto.” **(WHO, 2018)**

“Las responsabilidades deben estar claramente definidas y entendidas por las personas en cuestión y se registrará como descripción de puesto.” **(WHO, 2018)**

“El fabricante debe tener un número adecuado de personal con las calificaciones necesarias y la experiencia práctica.” **(WHO, 2018)**

“Las responsabilidades en cualquier persona no debe ser tan amplia de manera que supongan riesgo alguno para la calidad.” **(WHO, 2018)**

“Todos los responsables deben tener sus funciones específicas registradas en descripciones escritas y autoridad suficiente para llevar a cabo sus responsabilidades.” **(WHO, 2018)**

“Aparte de un entrenamiento básico teórico y práctico de Buenas Prácticas de Fabricación, el personal recientemente incorporado debe recibir el entrenamiento apropiado a las tareas asignadas.” (WHO, 2018)

En la reciente actualización de la **NOM-059-SSA1-2015**, sobresale la exigencia de que ya no es suficiente contar con evidencia de capacitación de personal, sino también de contar con evidencia de la calificación de personal.

La **NOM-059-SSA1-2015** establece en el apartado 7.1.2 que:

“El personal que participa en cualquier aspecto de la fabricación con impacto en la calidad del producto debe contar con el perfil requerido y ser continuamente capacitado y calificado”

Aunado a esto, el apartado 7.2.3 que habla sobre la gestión de recursos, menciona que:

“Debe existir un sistema de selección, capacitación, evaluación y calificación, que garantice que el personal cuenta con la formación académica, conocimientos y experiencia necesarios para que desempeñen sus funciones y responsabilidades de acuerdo con lo previsto en el perfil.”

De acuerdo con la definición de la **NOM-059-SSA1-2015** la calificación es la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos. Por lo tanto, la calificación de personal se puede interpretar como la realización de pruebas específicas basadas en conocimiento científico para demostrar que el personal ha sido capacitado.



Figura 2. Elementos básicos de la calificación de personal

El concepto de calificación de personal debe combinar: la calificación del personal, su formación académica, su experiencia y habilidades. Estos elementos son descritos en la Figura 2 y deben ser desarrollados de la siguiente manera:

1. Capacitación del personal. Toma en cuenta a su vez tres tipos típicamente manejados a nivel industrial:
 - a. Capacitación de inducción: donde damos a conocer al personal la misión, visión, estrategias, filosofía y valores de la empresa. Pueden darse cuestiones de seguridad e higiene, administrativas (vacaciones, sueldos, permisos, entre otros). Generalmente es impartida por el área de Recursos Humanos.
 - b. Capacitación en el trabajo: una vez que el personal ha recibido capacitación de inducción, comienza a capacitarse en actividades específicas de su área laboral. Incluye conocimiento de equipos, instrumentos, controles, uso de uniformes, equipos de seguridad, lectura de manuales y procedimientos. Generalmente se imparte por el responsable del área.

c. Capacitación continua: Se imparte como parte de adquisición de nuevos equipos, tecnología, automatización, entre otros. Generalmente se imparte en cursos externos o como parte de los programas de capacitación internos anuales de cada compañía.

2. Formación académica. Considerando el perfil deseado esto tendrá que coincidir con lo establecido en los perfiles y descripciones de puesto correspondientes

El perfil de puesto es un documento en el cual se describen los requisitos mínimos a cumplir por una persona para su contratación o desempeño de una actividad en la organización. La descripción de puesto es un documento en el cual se describen responsabilidades generales que tendrá una persona dependiendo de su perfil y posición contratada.

3. Experiencia y habilidades. Dentro de su puesto de trabajo y bajo el sistema de la empresa donde labora actualmente.

a. Aptitudes: son las capacidades físicas y psicológicas específicas que un trabajador posee u ofrece al desempeñar una tarea determinada en un puesto de trabajo que se realiza a nivel profesional para llevar a cabo una determinada tarea con eficacia. La eficiencia, la calidad, la puntualidad y la productividad son algunos ejemplos de aptitudes

b. Desempeño: Es el producto de un conjunto de conocimientos, experiencias previas, sentimientos, actitudes, valores, motivaciones entre otras características que actúan directamente o influyen sobre el logro de los objetivos planeados. En otras palabras, es el nivel de rendimiento demostrado por el trabajador en la ejecución de sus tareas diarias dentro de la empresa.

El personal en capacitación debe ser supervisado apropiadamente, recomendándose una evaluación formal después de la capacitación. El personal que realiza tareas específicas debe ser calificado apropiadamente en términos de su educación, capacitación, experiencia y/o habilidades demostradas, según se requiera.

Las regulaciones nacionales en la industria farmacéutica, como ya se ha mencionado exigen la evidencia de la calificación de personal. Esto puede involucrar la participación de agencias externas que participen en el diseño, aplicación y evaluación de un programa de calificación de personal, o bien puede ser desarrollado internamente sin problema alguno, con la demostración de la eficacia correspondiente.

Además, el contar con personal calificado tiene bastantes ventajas que van más allá de sólo cumplir con los requerimientos regulatorios nacionales e internacionales, el contar con personal calificado tiene un impacto directo en la calidad final del producto.

Calificar al personal reduce el número de errores documentales, el número de errores analíticos, los paros en la línea, el número de defectivos, el número de accidentes e incluso el número de desviaciones al proceso.

Calificar al personal también contribuye a optimizar los procesos, ya que al reducir el número de errores aumenta la eficiencia del personal. Los tiempos de producción también disminuyen evitando invertir tiempo en correcciones, reprocesos, retrabajos e investigaciones.

La calificación también brinda al personal mayor confianza para realizar sus actividades. El personal realizará sus actividades con mayor seguridad, no se expondrá a situaciones de riesgo que puedan dañarlo a él o a la calidad del producto. Además, disminuye el número de dudas y le permite reaccionar de una mejor manera ante situaciones adversas o ante una emergencia.

El personal de la industria farmacéutica debe prepararse para afrontar la gran responsabilidad que significa producir con calidad, y aceptar el reto académico y técnico que implica.

5. LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

Antes de presentar la propuesta de estudio exploratorio, es importante dar a conocer, de manera general lo que es un laboratorio de control de calidad y las actividades que ahí se llevan a cabo.

El laboratorio de control de calidad en la industria farmacéutica es el organismo encargado de llevar a cabo las actividades de muestreo, análisis y documentación. Se considera de importancia fundamental en el control de la calidad y es indispensable que sea un ente independiente de la producción. No se debe liberar ningún lote de producto antes de que el laboratorio de control de calidad, basado en los resultados analíticos obtenidos, concluya que éste cumple con los requisitos necesarios para que se autorice la distribución y comercialización.

Los laboratorios de control de calidad deben contar con una organización definida que permita el buen desarrollo de sus funciones y objetivos. Debe contar con un organigrama que muestre la estructura de la organización y del laboratorio como parte de ésta, si desarrolla actividades distintas a las de ensayo, en donde se especifique la responsabilidad, autoridad e interrelación de todo el personal que dirige, realiza o supervisa el trabajo que pudiera afectar la calidad de los ensayos. **(Secretaría de Salud, 2014b)**

El laboratorio de control debe contar con una cabeza, un director técnico responsable de revisar el funcionamiento del laboratorio, suministrar los recursos necesarios para que todo opere correctamente. Además, debe contar también con un responsable de implementar y mantener el sistema de calidad. **(Secretaría de Salud, 2014b)**

El personal administrativo y técnico debe contar con la autoridad y los recursos necesarios para llevar a cabo sus tareas asignadas y, tener la capacitación de identificar las desviaciones al sistema de calidad o de los procedimientos analíticos para prevenirlas y minimizarlas. **(Secretaría de Salud, 2014b)**

Algunas de las actividades del laboratorio de control de calidad se mencionan a continuación en la Figura 3:



Figura 3. Actividades que se desarrollan en el área de control de calidad

Pero las actividades no se limitan a las de análisis, en la Figura 4 se incluyen otras de las actividades llevadas a cabo en el laboratorio de control de calidad, actividades del tipo administrativo que complementan a las actividades de análisis y muestreo.



Figura 4. Algunas de las actividades administrativas y de soporte en el laboratorio de control de calidad

El tamaño de un laboratorio debe ser acorde con la plantilla de personal, el número y tipo de pruebas que se llevan a cabo. Se debe evitar que las condiciones ambientales invaliden los resultados o afecten la precisión de las mediciones. **(CIPAM, 2005)**

El laboratorio de microbiología, por ejemplo, debe estar alejado de las áreas de fabricación o instalaciones que emitan contaminación química o biológica que pueda interferir con los resultados de las pruebas. **(CIPAM, 2005)**

El laboratorio debe contar con el equipo y los instrumentos necesarios para ejecutar correctamente las pruebas. Los equipos deben estar calificados antes de ponerlos en servicio. **(CIPAM, 2005)**

Los equipos deben tener un procedimiento de operación con las instrucciones de uso actualizadas y accesibles para los usuarios, con información con respecto al cuidado, limpieza y mantenimiento. **(CIPAM, 2005)**

El laboratorio de control de calidad requiere de procedimientos que le permitan identificar las necesidades de capacitación actual y futura del personal, programas de capacitación y de entrenamiento, documentos que los avalen. Debe contar con registros para evaluar la competencia, habilidades y capacitación recibida. **(CIPAM, 2005)**

Un aspecto importante en un laboratorio de control de calidad son los programas de capacitación para que el personal comprenda claramente las actividades que se enlistaron con anterioridad y cuando así proceda sea capacitado para el cumplimiento de las mismas. **(Secretaría de Salud, 2014b)**

Todo el personal debe recibir capacitación en todo lo relacionado al sistema de gestión de calidad (normas, objetivos, reglamentos internos, etc.) En aspectos técnicos, mediante cursos, seminarios, reuniones, talleres internos y externos. La capacitación recibida debe quedar documentada. **(Secretaría de Salud, 2014b)**.

El personal que lleva a cabo los ensayos está obligado a seguir las instrucciones de los procedimientos normalizados de operación. Cualquier desviación con respecto a estas instrucciones tendrá que estar respaldada por documentos y puesta en conocimiento del personal de más alto nivel y a aquellas áreas que sean impactadas directa o indirectamente, así como al responsable de las pruebas o ensayos. **(Secretaría de Salud, 2014b)**

El personal en entrenamiento debe ser supervisado continuamente, por lo que se recomienda una evaluación a esta actividad **(Secretaría de Salud, 2014b)**.

En general el objetivo del laboratorio de control de calidad es asegurar la entrega de resultados confiables, reproducibles y repetibles, de manera competente y responsable, bajo principios éticos y morales que garanticen el cumplimiento de los parámetros internacionales aplicables. Las opiniones, interpretación de los resultados y los dictámenes los emite únicamente el responsable del laboratorio o la persona autorizada quienes deben tener la preparación, el entrenamiento y la experiencia, así como los conocimientos técnicos y legales necesarios. **(CIPAM, 2005)**

6. CALIFICACIÓN DE PERSONAL

La calificación es entonces el primer paso para asegurar que el proceso se encuentra debidamente verificado, con ella se evalúan las cualidades o características de todo aquello que pueda afectar la calidad del producto, entre estos factores encontramos al personal, en específico para este estudio nos enfocamos al personal del laboratorio de control de calidad.

Actualmente en la industria farmacéutica se manejan programas de entrenamiento basados en evaluar los conocimientos generales y en la capacidad del personal para entender y aplicar los procedimientos normalizados de operación (PNO) y los Procedimientos de Trabajo (PT).

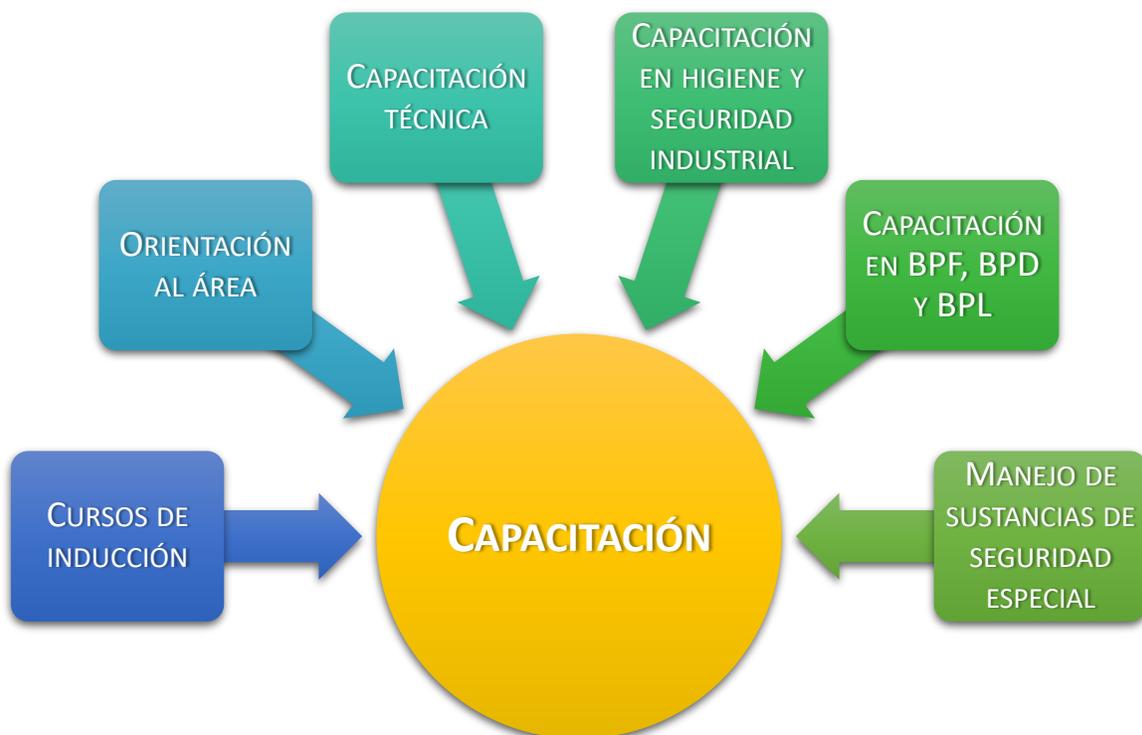


Figura 5. Tipos de capacitación

Estos programas de entrenamiento incluyen: la inducción al puesto, un curso de Buenas Prácticas de Fabricación, un curso sobre manejo de sustancias de seguridad especial, capacitaciones sobre higiene y seguridad industrial, entre otras capacitaciones. Pueden realizarse periódicamente refiriéndose a periodos no mayores de dos años de acuerdo al artículo 153-H de la **Ley Federal del Trabajo (2012)**, por ejemplo, cada tres meses, seis meses o anualmente, dependiendo de los resultados, las tendencias y las necesidades de la empresa.

Entre los distintos tipos de capacitación se encuentran:

1. Cursos de inducción: para personal de nuevo ingreso a la empresa y su objetivo es proporcionar un panorama general de todos los procesos desarrollados al interior de la empresa.
2. Orientación al área: se aplica al personal de nuevo ingreso y a personal que ha cambiado de área. Se revisa la estructura organizacional del área, los procesos, las actividades que se desarrollan dentro del área, así como el impacto y la relación con otras áreas.
3. Capacitación técnica: Es impartida al personal con impacto GMP. La capacitación técnica consiste en:
 - a) Observación. En la primera fase el analista observa a un analista experimentado llevar a cabo un análisis cotidiano. En esta primera fase el analista debe enfocarse en capturar todos los aspectos básicos de un análisis como lo son: la manera en la que se deben procesar las muestras, la ubicación del material, la ubicación de los reactivos, la ubicación de los equipos y la forma correcta de operarlos, los cuidados y el tratamiento que se le debe dar a la muestra, las medidas de seguridad, el equipo de seguridad, la forma de reportar (Buenas Prácticas de Documentación), la limpieza de su sitio de trabajo y la manera correcta de disponer los residuos.
 - b) Participación: En una segunda fase el analista participa ya directamente en el análisis bajo la supervisión del analista experimentado. El analista se encargará

de reproducir con ayuda del analista experimentado, el análisis que observó en la primera fase. El analista experimentado realizará las observaciones y las correcciones que considere necesarias para que el analista pueda identificar aquellos puntos críticos del análisis. Se entiende como puntos críticos, aquellos factores que tienen un impacto directo en el resultado final de la prueba y que de no mantenerlos bajo control nos darán como resultado datos poco confiables, falsos positivos, falsos negativos y contaminación o degradación de la muestra. Si el analista en entrenamiento detecta fácilmente los puntos críticos del análisis perfeccionará su técnica rápidamente. El analista experto será un guía en todo momento, no sólo en la segunda fase sino hasta que el analista en entrenamiento domine la técnica.

- c) Aplicación: En la tercera fase el analista en entrenamiento, sin ayuda del analista experto, llevará a cabo su análisis. Al finalizar la prueba será evaluado por el analista experto quién realizará la retroalimentación al analista en entrenamiento. Cabe destacar que existe la posibilidad de que el analista experto considere necesario regresar a la fase dos, en una o varias ocasiones, esto con la finalidad de que el analista en entrenamiento sea capaz de reproducir la técnica de manera correcta.

Podemos resumir las tres fases de la capacitación técnica como lo muestra la Figura 6:



Figura 6. Fases de la capacitación técnica

- 4. Capacitación en Higiene y Seguridad Industrial: En el caso del personal de control de calidad el sistema de entrenamiento incluye una inducción de lo que son las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y las condiciones de seguridad. En este aspecto las

instrucciones deben ser más que claras para que el analista no ponga en riesgo su integridad ni las de sus compañeros.

5. Capacitación en Buenas Prácticas de Fabricación: Sirve para reforzar las bases de lo que son las Buenas Prácticas de Fabricación, anunciar los cambios, los nuevos requerimientos y las tendencias en las regulaciones.
6. Capacitación sobre el manejo de sustancias de seguridad especial: Es de gran importancia que toda persona involucrada en el manejo de sustancias de seguridad especial reciba un entrenamiento sobre la manipulación de estas sustancias. Las sustancias de seguridad especial son aquellas que, al ser manejadas, transportadas, almacenadas o procesadas, presentan la posibilidad de inflamabilidad, explosividad, toxicidad, reactividad, radiactividad, corrosividad o acción biológica dañina, además de que pueden afectar la salud de las personas expuestas o causar daños a instalaciones y equipos. **(Secretaría de Salud, 1998).**

Existen diferentes métodos de capacitación dentro de los cuales se encuentran:

- ✓ Capacitación en sitio: la cuál es el típico entrenamiento en el lugar de trabajo donde normalmente se llevan a cabo las actividades. Implica la supervisión del capacitador hasta que el capacitado pueda realizar la actividad por sí mismo.
- ✓ Capacitación en el aula: este tipo de capacitación reúne a los colaboradores, es impartida por un experto en el tema.
- ✓ Capacitación autodidacta: una manera fácil y rápida de capacitar a base de medios multimedia como videos y otros modelos interactivos.

La capacitación es un proceso clave en el proceso de la calificación, pues establece las bases técnicas para lograr personal calificado. Durante la capacitación se comparte algo más que conocimientos, se transfieren experiencias, vivencias, opiniones, puntos de vista, se detectan punto de mejora, evita la ceguera de taller, lo cual permite al analista desarrollar sus habilidades y sus aptitudes al máximo. **(Siliceo A., 2007)**

La calificación puede obtenerse a través de las siguientes opciones **(GMP Guidelines, 2009)**:

- Un protocolo de calificación que generalmente incluye una evaluación escrita.
- Por agencia externa, que es cuando alguna agencia certificada emite una acreditación oficial relacionada a las actividades del personal
- Por experiencia, se otorga sólo a aquellos profesionales con amplia experiencia en el ramo y que poseen un amplio curriculum, diplomados, desarrollo en el extranjero, maestrías o doctorados enfocados a la posición que desempeñan.

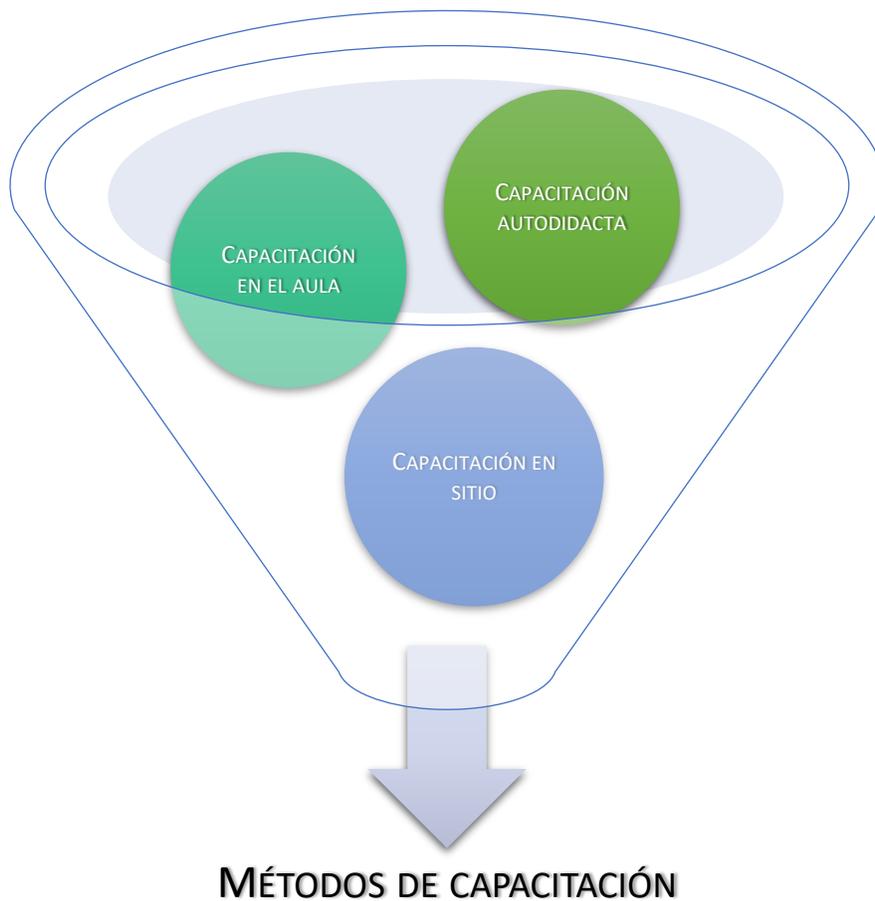


Figura 7. Métodos de capacitación

Además, debe verificarse que se mantenga el estado calificado del personal con cierta periodicidad por ejemplo cada tres años o cuando exista un cambio en la descripción de

puesto. En caso de que la calificación hay sido emitida por alguna agencia externa debe renovarse la vigencia del certificado cuando haya caducado **(GMP Guidelines, 2009)**.

Por otro lado, la calificación del personal operativo va más allá de sólo evaluar la parte teórica. La calificación debe demostrar de forma práctica que el personal puede desarrollar sus actividades de acuerdo con lo esperado. Es por ello por lo que se debe anexar al registro de calificación, la evidencia de que el personal está calificado de forma práctica que debe desempeñar sus actividades.

Los requisitos mínimos para calificar al personal y la documentación necesaria para incluir en el expediente de calificación son los siguientes:

1. Cubrir el curso de Buenas Prácticas de Fabricación y anexar el certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.
2. Cubrir la currícula de capacitación al 100%. La currícula contiene los procedimientos normalizados de operación y los procedimientos de trabajo relacionados a las actividades que desarrolla el personal de acuerdo con su descripción de puesto. Se anexa evidencia de currícula al 100%.
3. Tener un tiempo mínimo de experiencia en la posición donde se desempeña. Esto puede variar dependiendo del puesto, en promedio se recomienda un mínimo de tres meses a partir de la fecha de ingreso.
4. Aprobar un examen de calificación que puede ser diseñado para que cubra los conocimientos mínimos indispensables y los puntos críticos que se enmarcan en los procedimientos normalizados de operación y los procedimientos de trabajo o bien un examen de una agencia externa que otorgue la certificación.
5. En el caso de direcciones, gerencias y responsable sanitario se debe incluir copia de la cédula profesional.
6. En el caso del personal operativo, se debe anexar evidencia de calificación práctica.

Derivado de lo anterior, tenemos que todo el personal operativo del laboratorio de control de calidad debe ser calificado. Esto genera la necesidad de establecer un mecanismo

que permita verificar que todos los químicos analistas del laboratorio de control de calidad reúnen los requisitos mínimos indispensables para ser calificados.

En el presente trabajo se describe cómo, a través de la elaboración de un protocolo de calificación, se implementó la primera etapa del proceso de calificación del personal de los químicos analistas de control de calidad. Esta primera etapa contempla un examen diagnóstico, denominado “estudio exploratorio”, que permitió evaluar la capacitación técnica actual del laboratorio de control de calidad.

El estudio exploratorio se diseñó haciendo un sondeo general de las actividades que llevan a cabo los analistas de control de calidad. El objetivo del estudio exploratorio es conocer las virtudes y deficiencias, los puntos de mejora y las acciones que se deben seguir en las siguientes etapas, hasta lograr que todo el personal se encuentre calificado.

7. CASO PROBLEMA

Al evaluar las ventajas que ofrece el tener a personal altamente calificado en el área de control de calidad, pero sobre todo al considerar las nuevas exigencias regulatorias, en una empresa farmacéutica surgió la necesidad de implementar un sistema de calificación de personal del laboratorio de control de calidad que contemple a los analistas.

Pero calificar al personal no es un proceso sencillo, es un proceso largo que conlleva múltiples etapas y que se debe adaptar a las actividades del personal. Además, debe contemplar las distintas variantes como lo son: la diversidad de actividades entre laboratorios, la cantidad de muestras procesadas al día, el tiempo y la experiencia en el puesto.

Por esta razón, se comenzó a trabajar en el diseño de un protocolo de calificación, el cual incluyó sólo la primera etapa de la calificación de personal. En esta etapa se contempla realizar un diagnóstico de la situación técnica actual de los analistas.

El protocolo de calificación de personal considera la evaluación de las operaciones unitarias más comunes llevadas a cabo en el laboratorio de control de calidad, actividades sencillas, pero con un impacto crítico en el desarrollo de los múltiples análisis que se llevan a cabo día con día.

La evaluación de las operaciones unitarias tenía un único fin: conocer la capacidad técnica de los analistas para llevarlas a cabo y qué tan homogénea es la población de analistas. Evaluando la repetitividad y la reproducibilidad de cada analista, el seguimiento a las Buenas Prácticas de Laboratorio, las Buenas Prácticas de Documentación y las normas de higiene y seguridad.

Es importante destacar que el estudio exploratorio, tiene la finalidad de sondear las capacidades del analista de control de calidad acreditando la primera etapa de la calificación, pero sin avalarlo como analista calificado.

El estudio exploratorio se llevó a cabo por operación unitaria y de acuerdo con las actividades que realiza cada uno de los laboratorios que componen el área de control de

calidad. Como primer paso se identificaron las operaciones unitarias de mayor impacto dentro de los procesos de análisis, y éstas se muestran en la Figura 8



Figura 8. Operaciones unitarias por evaluar en el estudio exploratorio

El pesar una muestra, un reactivo o un estándar de forma correcta es clave para un análisis, de hecho, la gran mayoría de los análisis realizados en el laboratorio de control de calidad inician con esta operación unitaria.

La correcta toma de una alícuota y el llevar al aforo una solución también son parte fundamental del análisis ya que, si se realiza alguna de estas dos operaciones unitarias de manera incorrecta, se corre el riesgo de obtener muestras más diluidas o más concentradas lo que desembocaría en un resultado fuera de especificación.

Derivado de la importancia de estas operaciones unitarias se determinó que todos los analistas del laboratorio de control de calidad que realizan análisis químicos debían ser

evaluados en las operaciones unitarias: *Pesada, Toma de alícuota y Aforado de una solución.*

Al revisar los análisis físicos, encontramos aquellos que se realizan al producto terminado y a los materiales de envase y empaque primario y secundario, destacando como punto crítico la medición de las dimensiones, ya que no realizar correctamente esta actividad podría desencadenar paros constantes en las líneas de acondicionado por materiales atascados o de tabletas o cápsulas que deforman o rompen el blíster.

De esta forma, se definió que el personal que realiza análisis físico a producto y el personal que realiza análisis de material de envase y empaque sería evaluado en la operación unitaria: *Medición de dimensiones.*

En el laboratorio de microbiología, se encontró que la operación unitaria de mayor impacto es el conteo de colonias en una caja de Petri. Esta operación unitaria no sólo es aplicable al análisis de medicamentos, también forma parte del análisis microbiológico de los sistemas críticos, el control de calidad de los medios de cultivo y la cuantificación de suspensiones bacterianas.

Estas actividades se desarrollan únicamente al interior del laboratorio de microbiología por lo que sólo los analistas capacitados en el manejo de microorganismos fueron evaluados en la operación unitaria: *Conteo de colonias en placa.*

La única condición que se estableció para este estudio exploratorio es la siguiente:

- ✓ Durante su estancia en el laboratorio, el analista debía contar con el equipo de protección personal completo: bata limpia, guantes, zapatos y lentes de seguridad.

Con el fin de resguardar la integridad de todos los analistas.

Para las operaciones unitarias: *Pesada, Toma de alícuota y Aforado de una solución*, se diseñó una prueba en la cual los analistas evaluados realizarían un análisis de una muestra por espectrofotometría UV (ultravioleta) basado en el método general descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (**Secretaría de Salud, 2014a**)

Para la operación unitaria: *Medición de dimensiones*, el personal que realiza análisis de material de envase y empaque debía ser evaluado mediante dos análisis: medición de las dimensiones de un material de empaque primario y un material de empaque secundario. Por otro lado, el personal que realiza análisis físico realizaría la prueba con algún producto al que se determinen dimensiones, por ejemplo, una cápsula o una tableta.

Para la operación unitaria: *Conteo de colonias en placa*, los analistas de microbiología realizarían la prueba con diferentes concentraciones de diferentes microorganismos objetables.

8. METODOLOGÍA

El laboratorio de control de calidad está compuesto por cincuenta y dos analistas de control químico, ocho analistas de control físico, diez inspectores de material de envase

y empaque y cuatro analistas de control microbiológico. El estudio exploratorio comprendió a los setenta y cuatro analistas e inspectores del laboratorio de control de calidad.

Los cincuenta y dos analistas de control químico, fueron contemplados en la evaluación de las operaciones unitarias: Pesada, Toma de alícuota y Aforado de una solución. Estas operaciones unitarias están estrechamente relacionadas, es por ello que fueron evaluadas dentro de un mismo análisis.

Los diez inspectores de material de envase y empaque realizaron la prueba de dimensiones con material de envase y empaque, tanto primario como secundario. En control físico también realizaron la prueba de dimensiones, los ocho analistas recibieron como muestra tabletas.

Por último, los cuatro analistas del laboratorio de Microbiología realizaron un análisis donde sólo se evaluó la operación unitaria: Conteo de colonias en placa, ya que es el único personal capacitado en el manejo de microorganismos.

Todos los análisis fueron ciegos, es decir que los analistas recibieron sus muestras sin conocer de dónde provenían las muestras, pero cabe recalcar que todos los análisis fueron realizados de acuerdo con los procedimientos internos, ya que el objetivo es que el estudio sea lo más parecido a un análisis cotidiano.

Debido a la naturaleza de cada una de las operaciones unitarias, y para facilitar la descripción de las metodologías, los resultados y el análisis de los resultados, se agruparon por operación unitaria de la siguiente forma:

- 8.1. Pesada, Toma de alícuota y Aforado de una solución.
- 8.2. Medición de dimensiones
- 8.3. Conteo de colonias en placa

A continuación, se describen a detalle las actividades que realizaron los químicos analistas:

8.1. PESADA, TOMA DE ALÍCUOTA Y AFORADO DE UNA SOLUCIÓN.

En el estudio exploratorio de estas tres operaciones unitarias los analistas realizaron un análisis de una muestra por método UV.

La prueba consistió en pesar seis muestras de un estándar de referencia, preparar una solución y realizar una serie de diluciones para leer en el espectrofotómetro y registrar los valores obtenidos de los puntos máximos de absorción de la muestra.

La muestra que se les proporcionó fue un principio activo comúnmente analizado en el laboratorio de análisis de materia prima: Dipyridamol.

Desde el punto de vista farmacológico, el Dipyridamol es un fármaco utilizado para inhibir la formación de trombos, cuyo mecanismo de acción es inhibir la enzima fosfodiesterasa que inactiva al cAMP (AMP cíclico), aumentando así la concentración intracitoplasmática de este último. El incremento intraplaquetario de cAMP reduce la activación de segundos mensajeros citoplasmáticos. **(Palomo I. F. et al, 2009)** La inhibición de la función plaquetaria se debe a la disminución de los niveles de calcio intracelular, resultantes del incremento de los niveles de cAMP. El Dipyridamol también estimula la liberación de prostaciclina e inhibe la formación de TXA2. **(Palomo I. F. et al, 2009)**

La elección de Dipyridamol como muestra problema es debido a sus características físicas y químicas.

Dentro de las características físicas del Dipyridamol encontramos que es un sólido amarillo que si no se trabaja con cuidado mancha el área de trabajo dejando en evidencia la limpieza y el orden con el que trabaja el analista. El ejemplo más claro es que al pesar la muestra, la balanza puede quedar sucia permitiendo evaluar las Buenas Prácticas de Laboratorio a través de un *check list* donde el supervisor revisa los siguientes puntos:

- Uso de equipo de seguridad
- Orden y limpieza del área de trabajo.
- Uso de equipos, reactivos e instrumentos.
- Manejo y disposición de residuos.

Los analistas reportaron sus resultados en formatos de registro que fueron diseñados específicamente para la prueba. Con ayuda de estos formatos los especialistas revisan las Buenas Prácticas de Documentación y las registran en el *check list* de Buenas Prácticas de Laboratorio, en el apartado correspondiente, considerando lo siguiente:

- Identificación de las muestras
- Información completa y llenada correctamente
- No dejar espacios en blanco
- Justificar todas las cancelaciones
- Trazabilidad y rastreabilidad de los resultados

Dentro de las características químicas del Dipiridamol encontramos que es una piridina, la cual cuenta con la capacidad de absorber la luz ultravioleta, por lo que es posible realizar un análisis por espectrofotometría. El Dipiridamol presenta tres puntos de máxima absorción: 230 nm, 285 nm y 405 nm (**Borges, C. P. F.,1994**). que se pueden observar en la Figura 9. La espectrofotometría ultravioleta, a través de la absorbancia, nos permite conocer la concentración real de una muestra y con ello evaluar las operaciones unitarias ya mencionadas.

El analista, antes de iniciar con sus actividades debe revisar las hojas de seguridad de los materiales utilizados. Cabe mencionar que, al ser un estudio ciego, los analistas desconocían que la muestra problema era Dipiridamol, por lo que se les dio a conocer las medidas de seguridad que debían tomar con la muestra.

El estudio consistió en primer lugar, en preparar una solución de HCl/Metanol 0.01N partiendo de una alícuota de 0.8 mL HCl concentrado (37%) y llevando a un volumen de 1.0 L con metanol en hielo, ya que se genera una reacción exotérmica y puede proyectarse poniendo en riesgo la integridad del analista. El analista esperó a que la solución se encontrara a temperatura ambiente para llevarla a volumen.

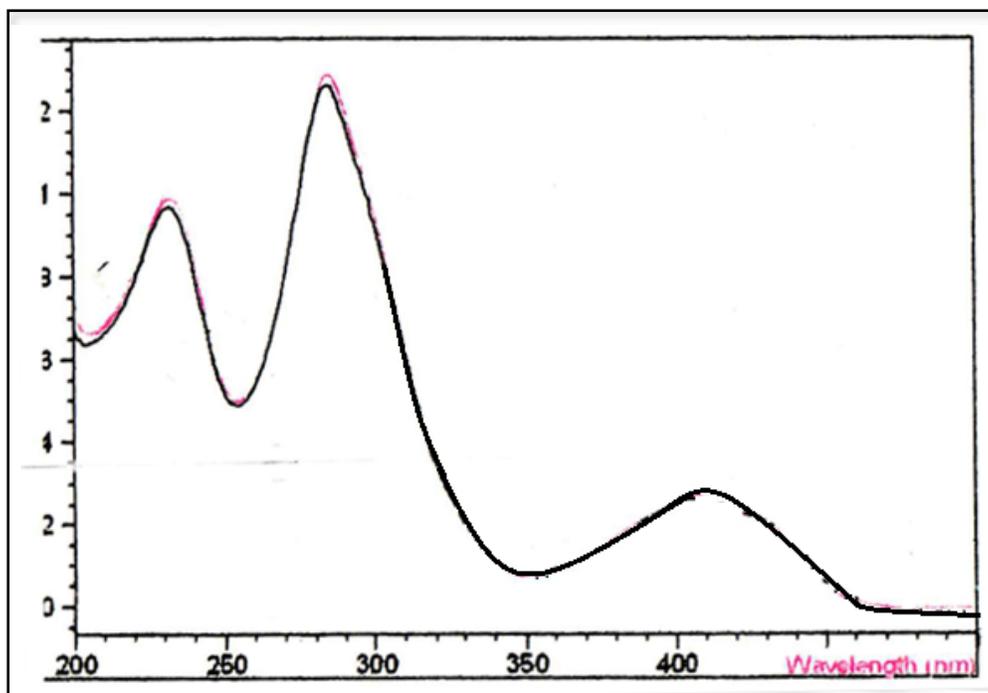


Figura 9. Espectro de absorción UV-Vis del Dipiridamol

Cada analista recibió su formato de reporte de resultados y la muestra problema perfectamente identificada con su nombre y un número consecutivo. Al recibir su muestra problema, cada analista debía pesar seis veces de manera cuidadosa 20 mg de la muestra y registrar los seis pesos en su formato de registro. La cantidad de pesadas fueron con el fin de evaluar la repetitividad de la técnica.

Posteriormente el analista disolvió la muestra en la solución previamente preparada de HCl/Metanol 0.01N y llevó a un volumen de 100.0 mL con la misma solución. De esta solución tomó una alícuota de 2.0 mL y la transfirió a un matraz volumétrico de 20.0 mL, llevando a la marca de aforo con la solución de HCl/Metanol 0.01N.

El proceso fue el mismo para cada una de las seis repeticiones, así cuando terminó, tenía seis soluciones correctamente identificadas y procedió a analizar cada solución de manera independiente por espectrofotometría UV.

Posteriormente el analista, depositó 1 mL de la solución en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho y la colocó en el espectrofotómetro. El equipo realizó un barrido en el rango de

500 a 200 ηm y generó un reporte impreso. El analista registró las absorbancias de los puntos máximos de absorción: 230, 285 y 405 ηm (ver Figura 9) para después realizar el siguiente cálculo:

$$A_{1\text{ cm}}^{1\%} (230, 285, 405 \eta\text{m}) = \frac{A}{\lambda \times C}$$

Dónde:

- ✓ A es la absorbancia a cada máximo de absorción.
- ✓ λ es la longitud de la celda (cm).
- ✓ C es la concentración de la solución analizada (g/100 mL)

Los resultados, materiales y equipo utilizados se registraron en el formato de reporte de resultados que el analista recibió al iniciar el estudio, añadiendo el informe impreso obtenido del espectrofotómetro como evidencia. El personal anexó también sus registros de capacitación.

8.2. MEDICIÓN DE DIMENSIONES

En la operación unitaria: Medición de dimensiones, los analistas de material de envase y empaque realizaron mediciones de seis piezas de material de empaque primario y seis muestras de material de empaque secundario de acuerdo con el plano autorizado para cada material. Los analistas que realizan pruebas físicas a producto tomaron las mediciones de seis tabletas de acuerdo con el plano descriptivo.

El analista, antes de iniciar con sus actividades debía revisar las condiciones de seguridad relacionadas a los materiales a manipular ya que una mala manipulación de la muestra puede alterar los resultados.

Cada analista recibió su formato de reporte de resultados, seis muestras problemas de material primario y seis muestras de material secundario perfectamente identificados con su nombre y un número consecutivo.

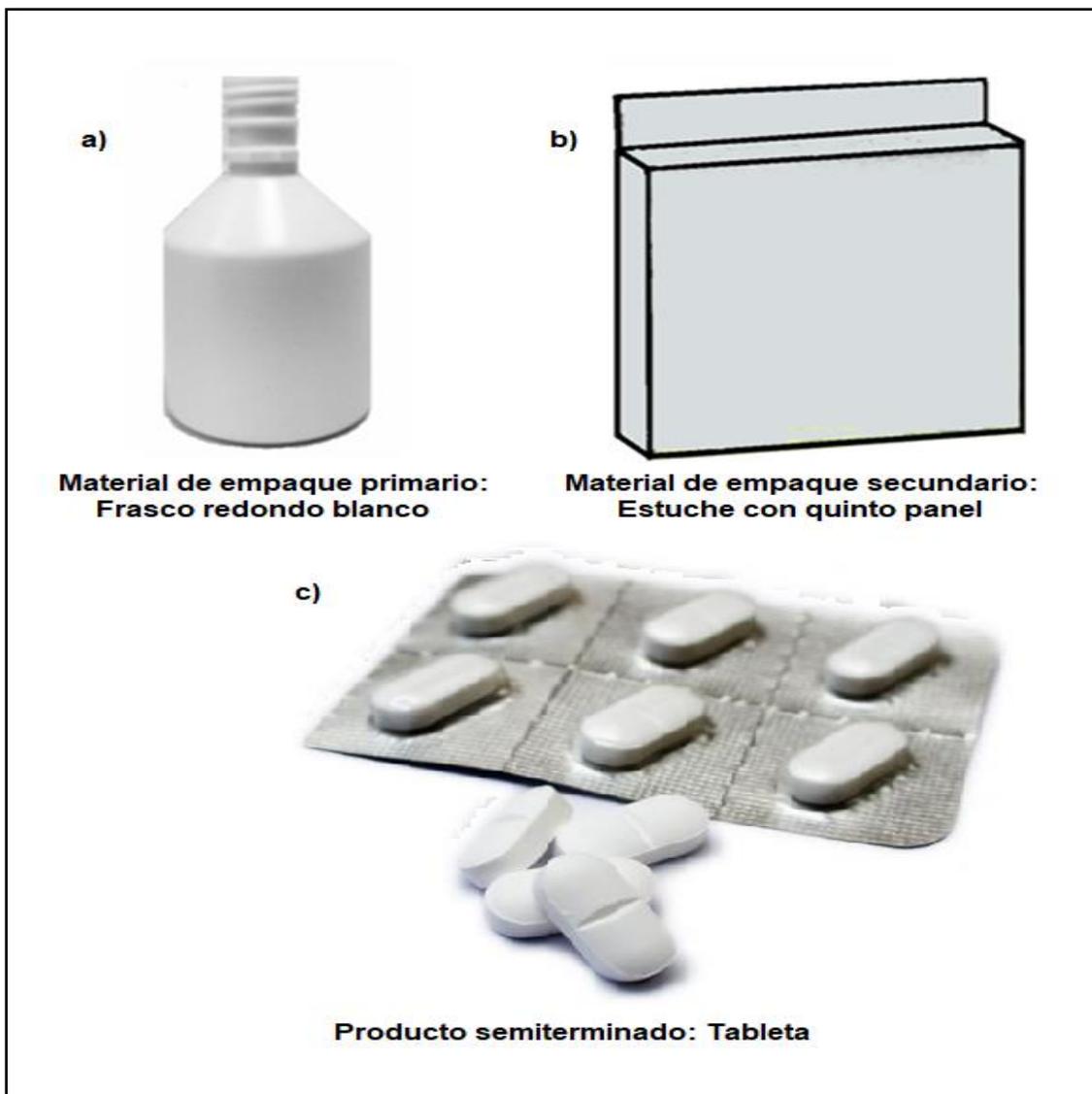


Figura 10. Ejemplo de las muestras utilizadas en la prueba de dimensiones.

a) Frasco redondo blanco b) Estuche con quinto panel y c) Tableta.

El material de empaque primario evaluado fue un frasco redondo blanco. El frasco redondo blanco fue elegido de entre todos los materiales primarios, por la cantidad de dimensiones que contempla el análisis, la complejidad de las mediciones, ya que algunas mediciones son muy complicadas de evaluar. Otro punto que se consideró en la elección de esta muestra es el criterio de aceptación ya que presenta rangos muy estrechos lo que hace más crítica la manipulación de la muestra y el análisis en general.

El analista debía tomar seis frascos y con ayuda de un vernier digital o un micrómetro (dependiendo de la medición) realizar a cada una de las muestras las siguientes mediciones descritas en la Figura 11 (página 38):

- a) Altura (mm).
- b) Diámetro del cuerpo (mm).
- c) Diámetro externo del cuerpo con rosca (mm).
- d) Diámetro interno del cuello sin rosca (mm).
- e) Diámetro interno de la boca (mm).
- f) Diámetro externo de la boca (mm).
- g) Espacio de anillo del sello superior (mm).
- h) Diámetro del anillo de sello inferior (mm).
- i) Diámetro de rachets de la corona (mm).
- j) Espesor de la pared (mm)

Siguiendo en esta línea, encontramos que no sólo el material de empaque primario representa un punto crítico en el acondicionamiento de granel, el material de empaque secundario también representa un factor determinante en el acondicionamiento final del producto. La inspección contempla desde la medición de dimensiones hasta la evaluación de los elementos de seguridad que evitan la falsificación de medicamentos.

Las dimensiones de material de empaque secundario como ya se mencionó, juegan un papel muy importante en las líneas de acondicionamiento. Es por ello que se contempla el caso más complejo en empaque secundario: estuche con quinto panel. La complejidad se debe al número de dimensiones y la dificultad para realizar las que se encuentran en el quinto panel. El quinto panel se presenta sólo en algunos estuches y es una pequeña pestaña que sobresale del estuche y que contiene información atractiva para el cliente como promociones, eslogan publicitario o

DIMENSIONES DEL FRASCO REDONDO BLANCO

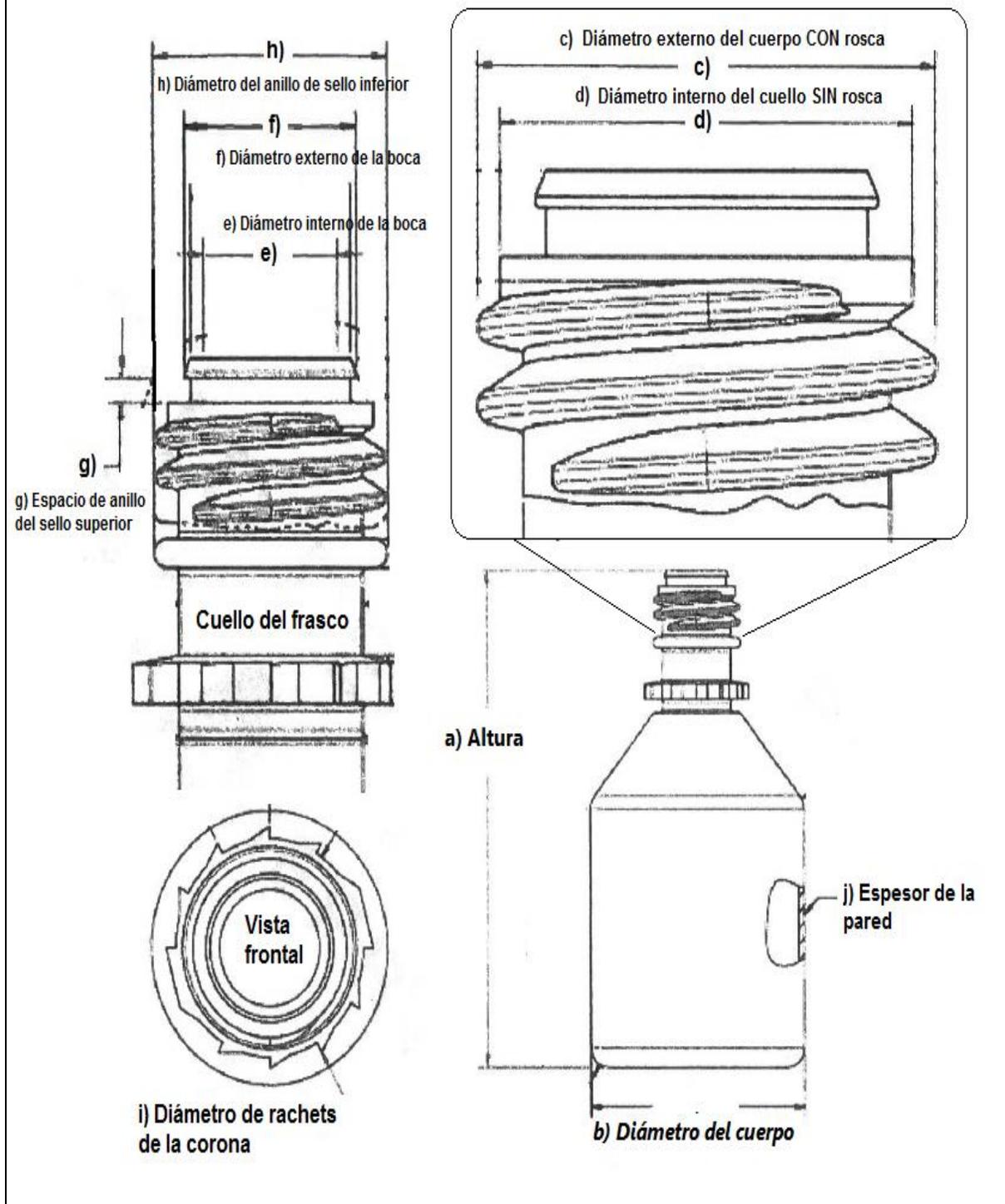


Figura 11. Diagrama de las mediciones que se llevaron a cabo al material de empaque primario

El analista, al igual que lo hizo con el frasco, debía tomar los seis estuches y con ayuda de un vernier digital o un micrómetro (dependiendo de la medición) realizar a cada una de las muestras las mediciones mencionadas en la Figura 12 (página 38):

a) Estuche:

- ✓ Largo (mm)
- ✓ Ancho (mm)
- ✓ Alto (mm)
- ✓ Calibre (in).

b) Quinto panel frontal:

- ✓ Largo (mm)
- ✓ Alto (mm).

c) Quinto panel posterior:

- ✓ Largo (mm)
- ✓ Alto (mm).

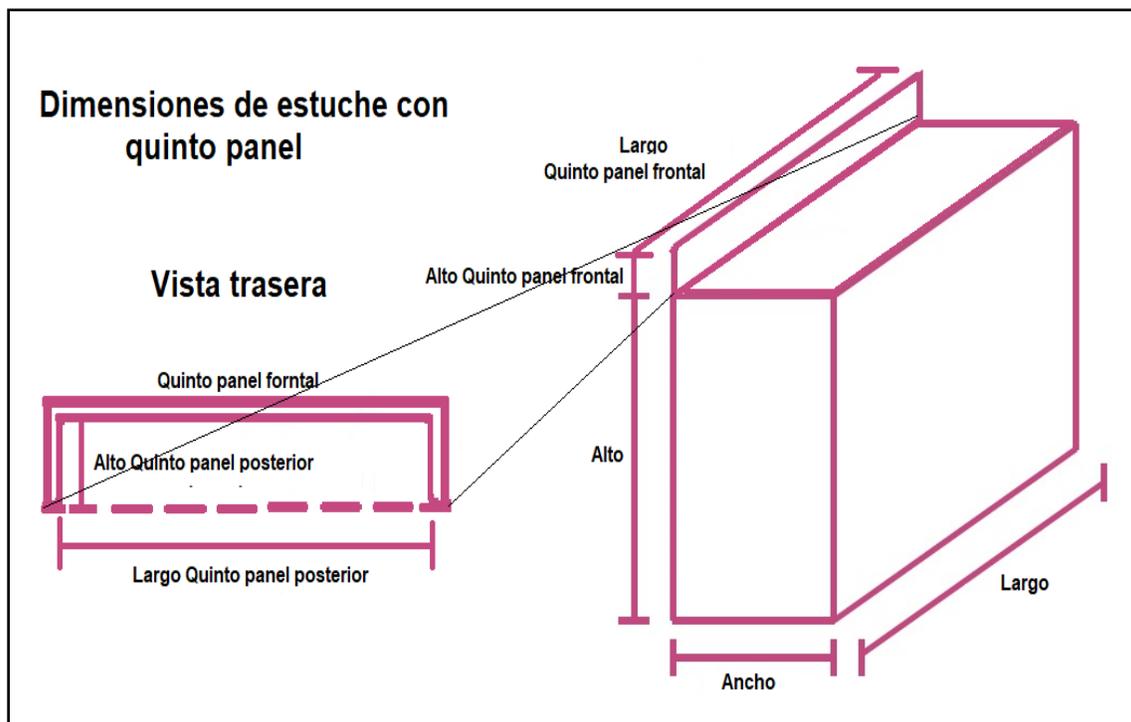


Figura 12. Diagrama de las mediciones que se llevaron a cabo al material de empaque secundario

Por último, el análisis físico a producto terminado es la primera prueba que se realiza a las diferentes formas farmacéuticas, contempla pruebas como friabilidad, dureza, dimensiones, entre otras.

En el laboratorio de control de calidad se evalúan diversas formas farmacéuticas, es por ello que se buscó la más común y que como parte de su análisis contemple la medición de sus dimensiones. El personal de control físico evaluó las dimensiones de seis tabletas. El analista tomó cada una de las seis tabletas y con la ayuda de un vernier digital y del diagrama de la Figura 13 realizó las mediciones de alto, ancho y largo de una tableta. La dificultad de la prueba radica en que las dimensiones son muy pequeñas, la tableta puede desgastarse o romperse al momento de ejecutar la prueba.



Figura 13. Dimensiones de una tableta

Los resultados, materiales y equipo utilizado se registraron en el formato de reporte de resultados que recibió al iniciar el estudio. El personal anexó también sus registros de capacitación.

8.3. CONTEO DE COLONIAS EN PLACA

En el estudio exploratorio de la operación unitaria: Conteo de colonias en placa, los analistas realizaron un conteo de colonias, a diferente concentración de tres diferentes microorganismos partiendo de un título bacteriano.

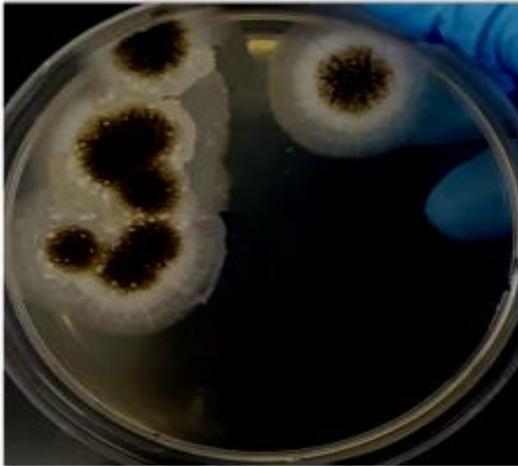
El estudio consistió en realizar un conteo de colonias en seis placas con microorganismos previamente incubados.

El analista debía usar cofia, cubrebocas, lentes de seguridad y guantes durante el manejo de los cultivos y debía limpiar y sanitizar su área de trabajo antes y después del análisis.

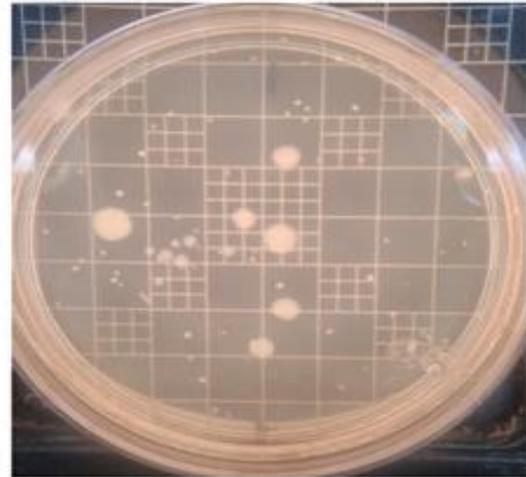
Cada analista recibió su formato de reporte de resultados y cabe aclarar que, para este estudio en particular, las seis muestras fueron las mismas para todos los analistas y todos los analistas evaluados realizaron la prueba al mismo tiempo, con el fin de evitar variación por el crecimiento de los microorganismos. Se manejaron dos concentraciones diferentes de tres microorganismos objetables, utilizando hongos y bacterias, con el fin de que la morfología de las colonias variara.

Los microorganismos utilizados provienen de cepas ATCC y fueron preparados de la siguiente forma:

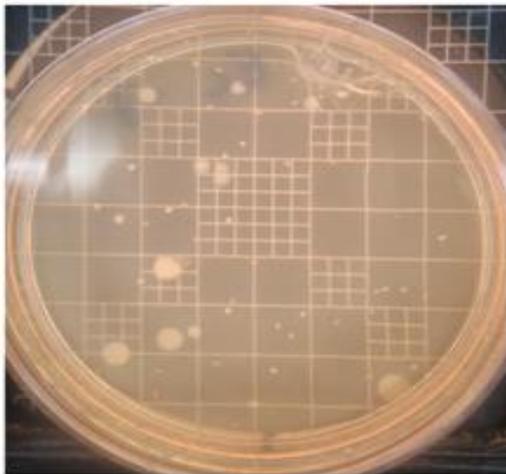
- ✓ Se tomó una placa con microorganismo y con un asa estéril
- ✓ Se agitó el tubo de la preparación anterior (tubo concentrado) con la ayuda de un vórtex y se tomó una alícuota de 0.1 mL con una punta estéril para micropipeta. Se transfirió la alícuota a un tubo que contiene 9.9 mL de solución salina estéril.
- ✓ La primera dilución se considera como 10^{-2} . De la dilución 10^{-2} se agitó con la ayuda del vórtex y se tomó una alícuota de 0.1 mL transfiriéndola a otro tubo con 9.9 mL con solución salina estéril. A esta dilución se le consideró como 10^{-4} .
- ✓ Se repitió el mismo proceso hasta obtener una solución 10^{-7} y 10^{-8} .
- ✓ Se inoculó por duplicado, 0.1 mL las diluciones 10^{-7} y 10^{-8} (según aplique) de acuerdo con el método de vaciado en placa descrito en la USP: Método General USP40-NF35 <61> “Microbiological examination of nonsterile products: microbial enumeration tests”. **(USP Convention I., 2015)**
- ✓ Se utilizó Agar Soya Trypticaseína para las bacterias *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* y Agar Dextrosa Sabouroud para *Aspergillus niger*.
- ✓ Se identificaron con el nombre del microorganismo y con la dilución inoculada, de acuerdo con la Figura 15.
- ✓ Se incubaron las placas boca abajo por cuarenta y ocho horas a una temperatura entre 30° y 35° Celsius.



A) *Aspergillus niger*



B) *Escherichia coli*



C) *Pseudomonas aeruginosa*

Figura 14. Ejemplo de las muestras que los analistas recibieron, A) Colonias de *Aspergillus niger*, B) *Escherichia coli* y C) *Pseudomonas aeruginosa*.

Se les indicó que era indispensable anotar el número real de colonias contabilizadas, contar colonia por colonia y no realizar aproximaciones.

Se obtuvieron 6 placas en total, correctamente identificadas y se leyeron inmediatamente después de que culminó el tiempo de incubación. En la Figura 15 se encuentran los datos de los microorganismos y las concentraciones utilizadas:

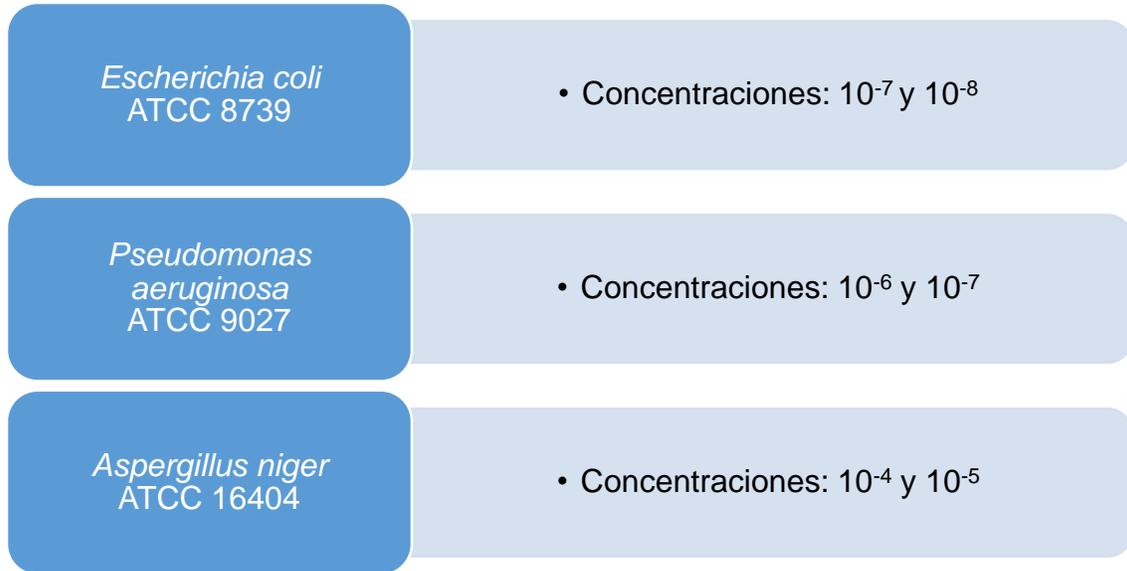


Figura 15. Microorganismos y concentraciones utilizados en la prueba de conteo de colonias en placa

Posteriormente se les pidió que realizarán la determinaron el número de Unidades Formadoras de Colonias por mililitro (UFC/mL) mediante el siguiente cálculo:

$$UFC/mL = \frac{(\text{Número de colonias} \times 10^8) UFC}{0.1 mL} \quad (10)$$

Considerando que para cada placa se tomaron 0.1 mL de la dilución 10^8 (o de la dilución 10^7 según sea el caso).

Los analistas realizaron el conteo del número de colonias por placa y llevaron a cabo sus cálculos, registrando todos los datos en el formato de reporte de resultados que recibieron al iniciar el estudio. El personal anexó también sus registros de capacitación.

9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados se capturaron en Excel 2010, se clasificaron por operación unitaria y por número de muestra. Posteriormente a través de Excel 2010, se obtuvo el promedio y el coeficiente de variación de cada uno de los analistas.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos y se analizan cada una de las operaciones unitarias:

9.1. PESADA, TOMA DE ALÍCUOTA Y AFORADO DE UNA SOLUCIÓN.

Por razones ajenas al estudio exploratorio, no fue posible que el analista con la muestra número 41 llevara a cabo su análisis. Por lo que sólo se consideran 52 analistas en total.

Los resultados se presentan en gráficas de control realizadas en Minitab 17.0, un programa estadístico electrónico diseñado para ejecutar funciones estadísticas básicas y avanzadas. En este programa se capturó el promedio y el coeficiente de variación de cada uno de los analistas representados por su número de muestra. Los límites de control superior (LCS) e inferior (LCI) fueron calculados automáticamente por Minitab 17.0, estos límites de control representan 3 desviaciones estándar de la línea central. **(Walpole. 1992)**. La línea central representa el promedio de la población. Es importante no confundir los límites de control con límites de especificación. Los límites de control se basan en la variación del proceso. Los límites de especificación están basados en los requisitos del cliente. Un proceso puede estar en control y aun así no es capaz de cumplir con las especificaciones.

Recordando que en esta primera etapa se busca evaluar si el proceso que siguen los analistas está bajo control. También se buscó identificar a aquellos analistas que salen de la tendencia grupal y revisar con ellos la técnica adecuada para encontrar puntos de mejora. En las Figuras 16 y 17 se presentan los resultados de la primera operación unitaria: pesado de una muestra:

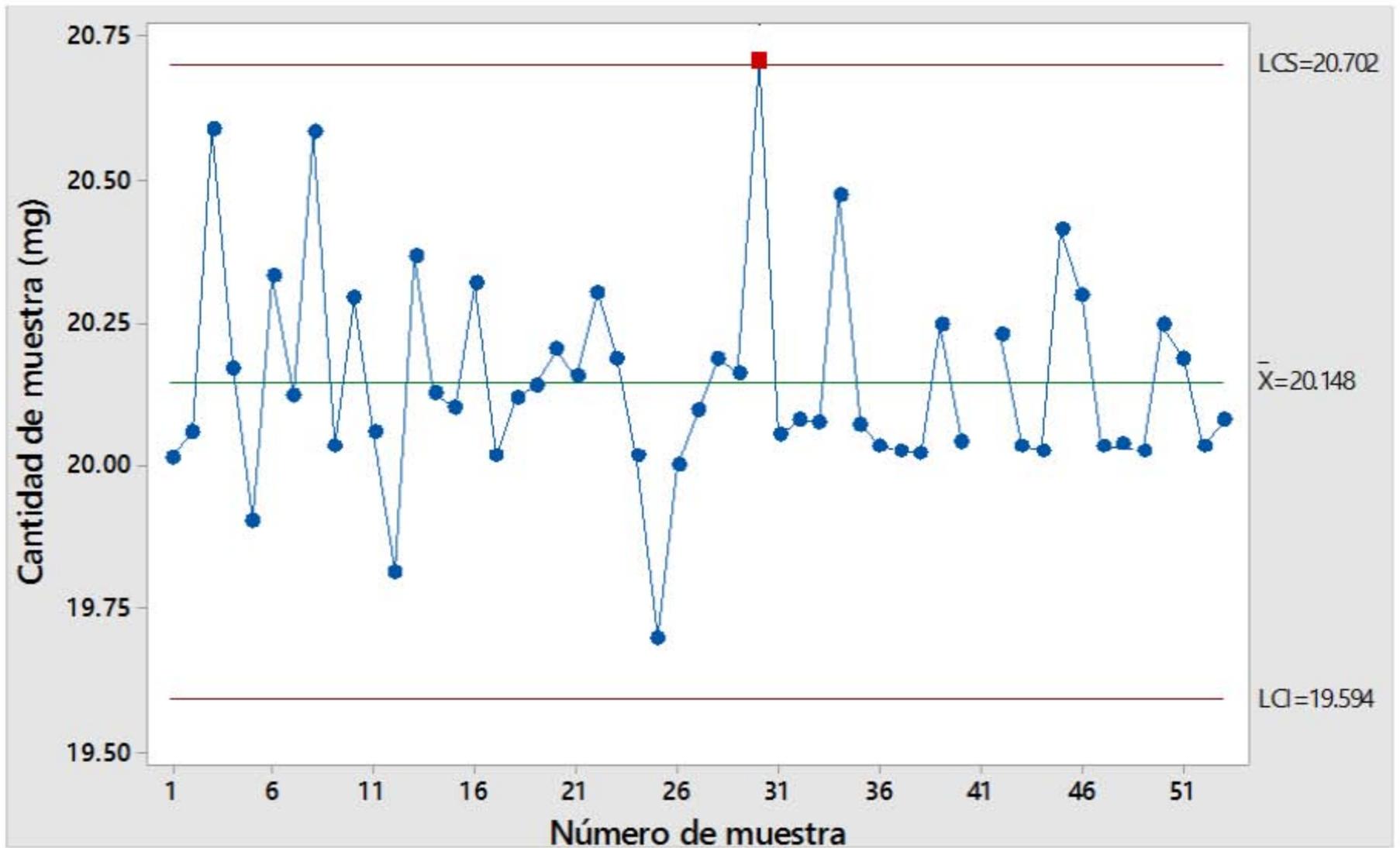


Figura 16. Gráfica de Control de la operación unitaria: Pesado de una muestra

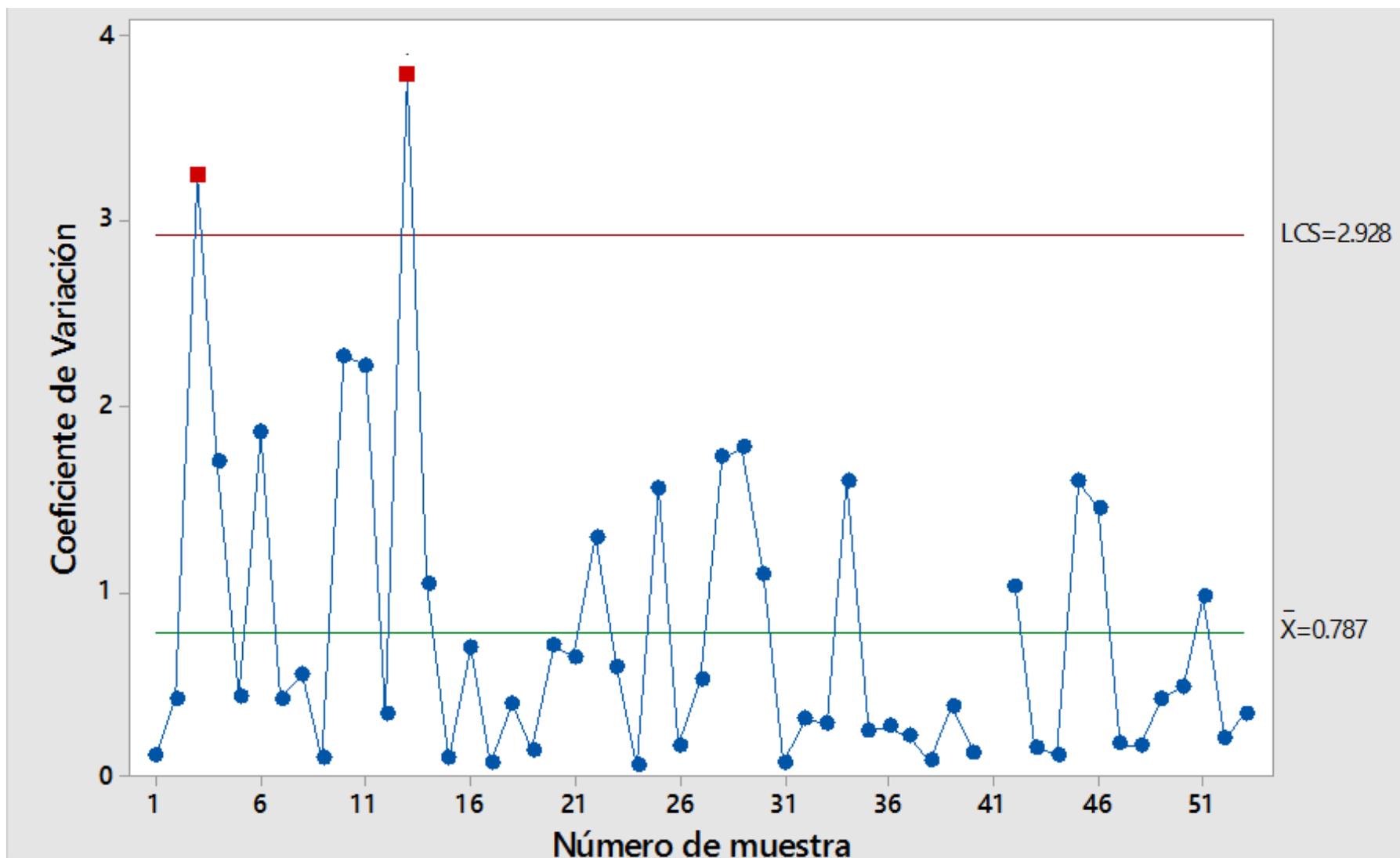


Figura 17. Gráfica del coeficiente de variación de la operación unitaria: Pesado de una muestra

Como se mencionó anteriormente, para la prueba de pesada de una muestra, toma de alícuota y aforado de una solución, se utilizó el principio activo Dipiridamol como muestra problema.

En la Figura 16 se tiene que el promedio grupal fue de 20.148 mg y se observa una marcada tendencia a pesar cantidades por encima de la cantidad solicitada: 20 mg.

En la gráfica sobresale en rojo, el resultado del analista con número de muestra 30 que supera el límite de control superior, lo que nos indica que está fuera de la tendencia grupal de los analistas de control de calidad por lo que se sugirió revisar la manera de pesar del analista.

Cabe aclarar que para este estudio un resultado que sobrepase los límites de control no necesariamente significa que el analista no cumple con lo especificado. Un resultado fuera de los límites de control nos indica que el analista utiliza una técnica diferente a la de los demás analistas y es necesario revisar con él si la técnica utilizada es la adecuada y no tiene impacto en los resultados finales.

Otro punto que destacar es que la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos **(Secretaría de Salud, 2014b)** establece una tolerancia del 10% con respecto a la cantidad a pesar. Es decir, para la indicación de pesar 20 mg es tolerable pesar desde 18 mg hasta 22 mg, por lo que el resultado del analista con la muestra 30 no es crítico para el análisis, pero es necesario tomar acciones con la finalidad de que su proceso de pesado no se salga de control y termine afectando la calidad de sus análisis.

Al realizar el análisis del coeficiente de variación en la Figura 17 se observa que los analistas con las muestras 3 y 13 tienen un coeficiente de variación mayor al 3.0% lo que indica un punto de mejora en la repetitividad del pesado de sus muestras, basados en la expectativa de obtener coeficientes de variación menores al 3.0% para procesos analíticos. **(Secretaría de Salud, 2014b)**

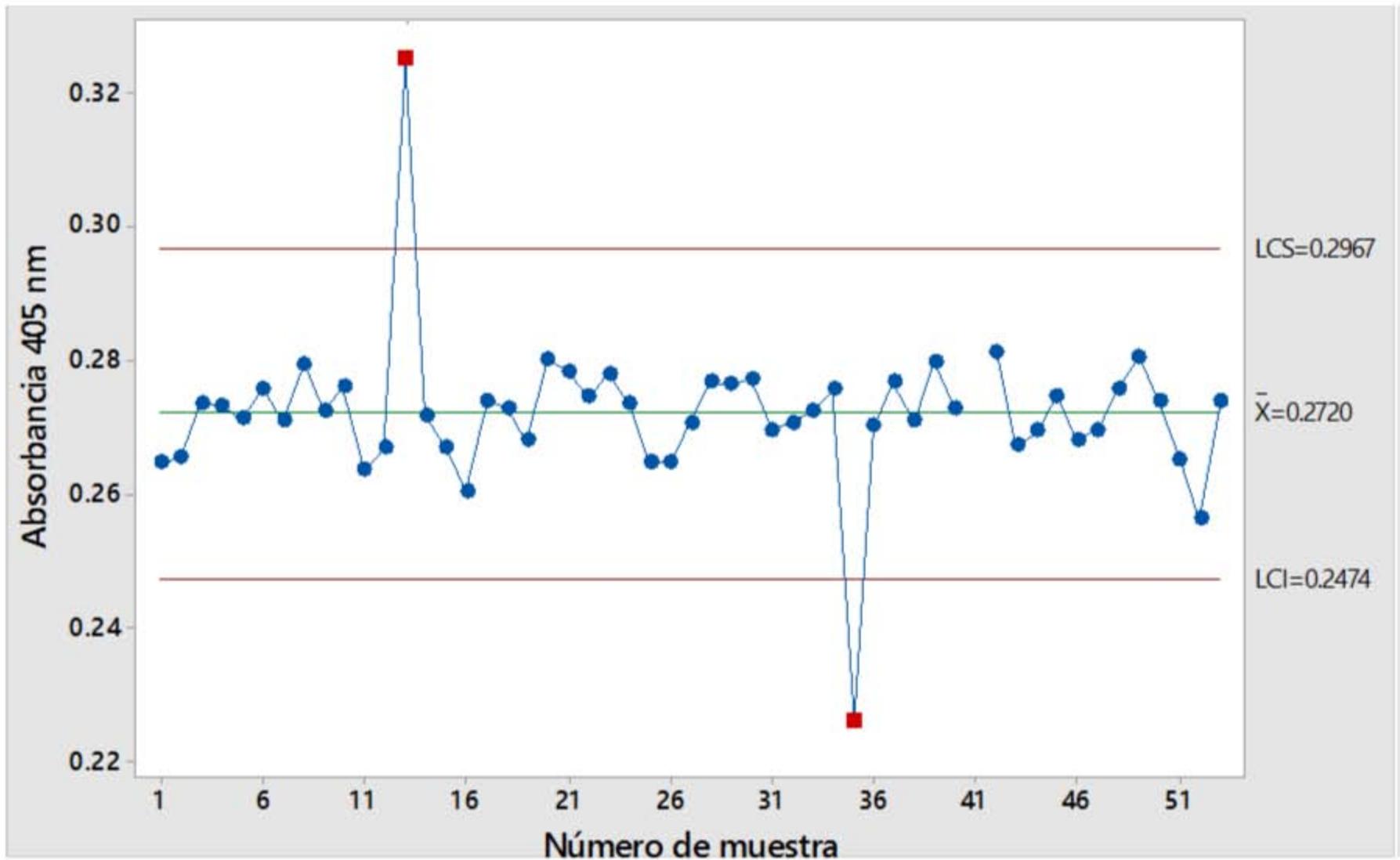


Figura 18. Gráfica de Control de las operaciones unitarias: Toma de alícuota y aforado de una solución.

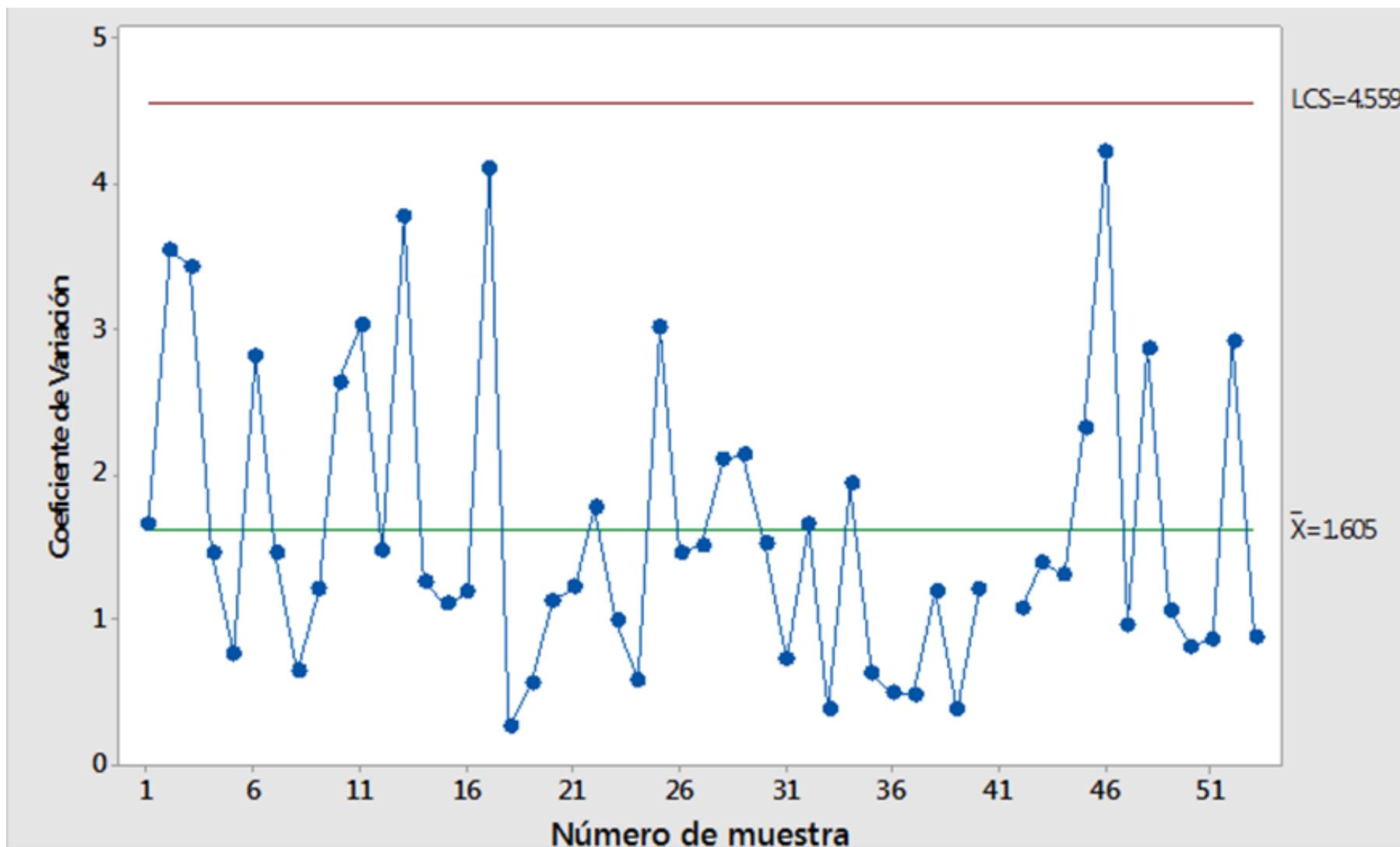


Figura 19. Gráfica del coeficiente de variación de las operaciones unitarias: Toma de alícuota y aforado de una solución.

En la Figura 18, se muestran los resultados de absorbancia a la $\lambda = 405 \text{ nm}$. A pesar de que el análisis contemplaba los tres puntos máximos de absorción de la muestra (230 nm, 285 nm y 405 nm), se consideró evaluar únicamente los resultados a 405 nm porque de acuerdo con la Ley de Lambert-Beer en el rango de absorbancia que va de 0.2 a 0.8, es donde la concentración es proporcional a la absorbancia. **(Verde, J.A., et al, 1999)**. Los resultados de absorbancia a 405 nm reflejaban una absorbancia de 0.27 aproximadamente, mientras que los valores de absorbancia a 230 nm y 285 nm salían del rango mencionado, perdiendo la proporcionalidad de acuerdo con lo descrito en la Ley de Lambert-Beer. **(Verde, J.A., et al, 1999)**.

Los resultados indican dos puntos rojos para los analistas con las muestras 13 y 35 que van más allá de tres desviaciones estándar de la línea central, por lo que se sugirió entrevistar a los analistas acerca del proceso que siguieron e identificar los puntos de mejora en su técnica.

Derivado de entrevistar al analista con la muestra 13 se encontró que el problema se encuentra en la toma de alícuota, ya que el analista no realiza un secado de la punta de la pipeta al trasvasar la alícuota al matraz aforado, entregando una mayor concentración final, lo que de acuerdo con la Ley de Lambert-Beer **(Verde, J.A., et al, 1999)** se traduce en una mayor absorbancia.

En el caso de la muestra 35 cuya absorbancia es menor a la tendencia grupal. El resultado de la entrevista nos indica que la probable causa raíz es un error de paralaje al llevar la solución a la marca de aforo. Si el menisco está por encima de la marca de aforo, la solución se encuentra ligeramente más diluida lo que se traduce en una menor concentración de la muestra. Siguiendo el mismo criterio que la muestra anterior y de acuerdo con la Ley de Lambert-Beer **(Verde, J.A., et al, 1999)** una menor concentración se reflejará una mayor absorbancia.

En la Figura 19 no hay valores que se salgan de la tendencia grupal. Destaca que, en comparación con la prueba anterior, los coeficientes de variación son mayores debido a la manipulación de la muestra, desde la preparación de la misma, las diluciones efectuadas ya que implican uso de material volumétrico con una incertidumbre asociada

y la incertidumbre asociada al uso del espectrofotómetro. Incluso los coeficientes de variación de algunos analistas superan el 3% lo que nuevamente implica un punto de mejora en la repetitividad ya que como se mencionó antes, la expectativa es obtener coeficientes de variación menores al 3.0% para procesos analíticos. **(Secretaría de Salud, 2014b).**

Por último, en la Figura 20 se evalúan las tres operaciones unitarias mediante la absorptividad a la misma longitud de onda planteada ($405 \lambda m$) y se observa una tendencia muy similar a la de la Figura 18. Las diferencias entre la Figura 18 y la Figura 20 se explican al considerar que se agrega la incertidumbre de la balanza y del cálculo. Los puntos rojos identificados en la Figura 18 vuelven a aparecer en la Figura 20. Los resultados para los analistas con las muestras 13 y 35 se mantienen más allá de tres desviaciones estándar de la línea central. Con ello se comprueba que la variación observada en la operación unitaria de pesada de una muestra no es significativa. Con base a estos resultados, se explica que la FEUM **(Secretaría de Salud, 2014b)** contempla un 10% de tolerancia para pesado de muestras en pruebas analíticas.

En la Figura 21 podemos observar un comportamiento similar al de la Figura 19 pero disminuye el Límite de control superior (cercano a 3%) y la tendencia es que los coeficientes de variación estén por debajo del límite de control superior. Los datos que no siguen este comportamiento se marcan en rojo y pertenecen al analista con la muestra 2 y al analista con la muestra 46.

Derivado de lo anterior se debe establecer un plan de acción con aquellos analistas que salen de la tendencia grupal en las operaciones unitarias ya mencionadas, pero dando prioridad a la toma de alícuota y al aforado de una solución porque el impacto en los análisis es mayor.

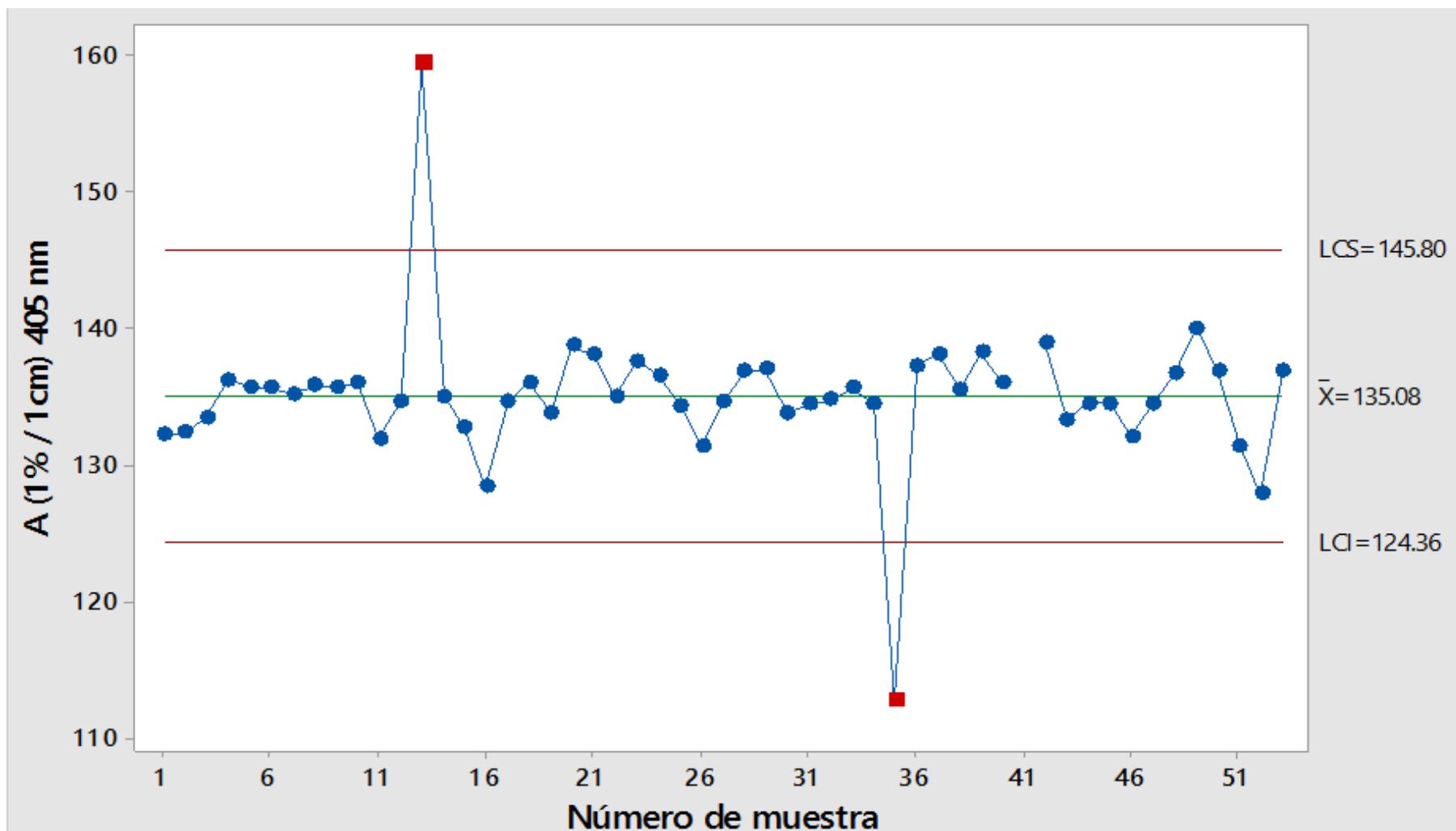


Figura 20. Gráfica de Control que concentra las operaciones unitarias: Toma de alícuota, aforado de una solución y pesada de una muestra a través de la absorptividad.

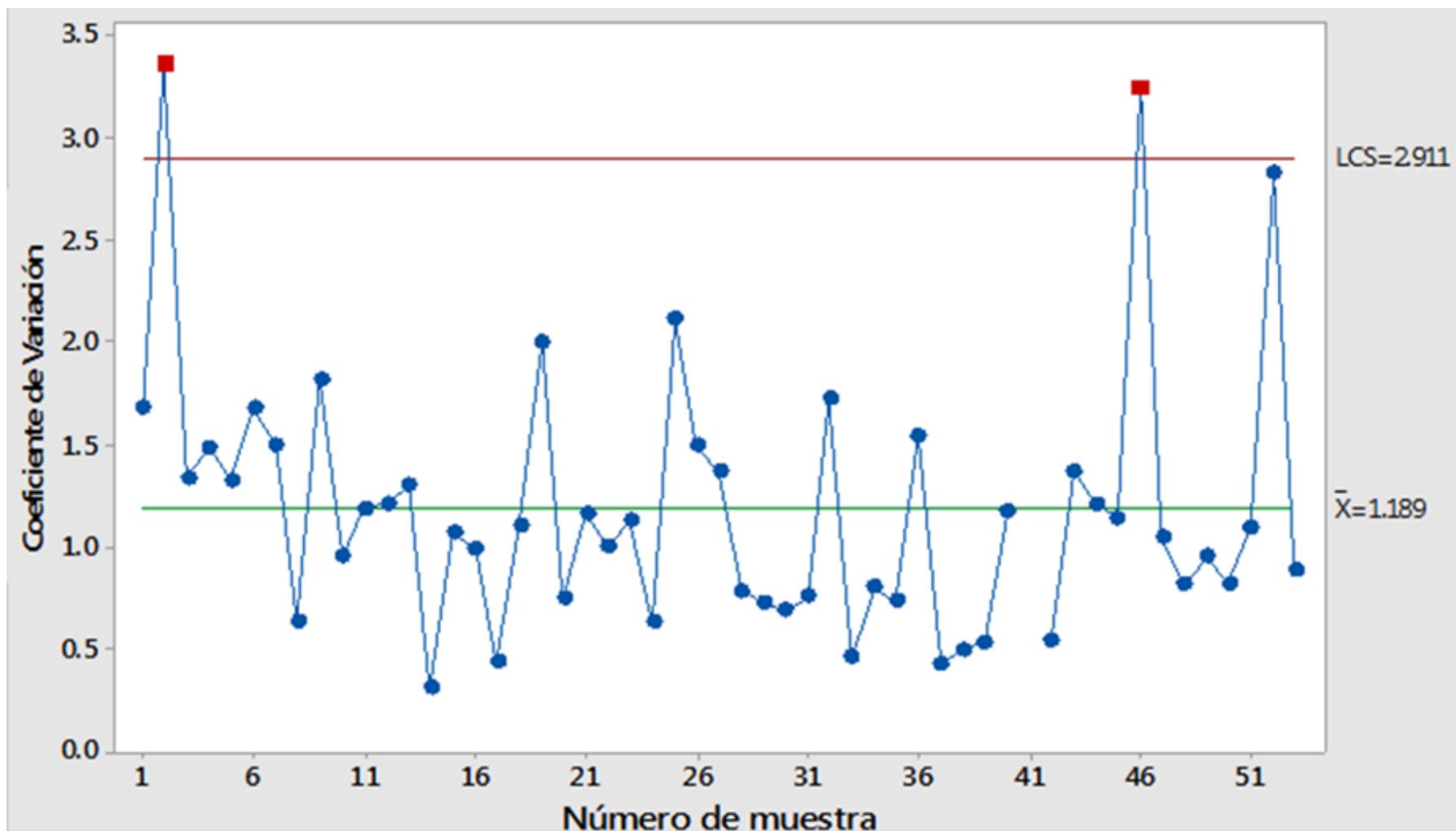


Figura 21. Gráfica del coeficiente de variación de las operaciones unitarias: Toma de alícuota, aforado de una solución y pesada

9.2. MEDICIÓN DE DIMENSIONES.

9.2.1. MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE

Las muestras de material de envase y empaque fueron identificadas de la siguiente manera: se incluyeron las siglas DP (Dimensiones Primario) para empaque primario, o DS (Dimensiones Secundario) para empaque secundario, seguidos por un número de muestra para cada analista. Para cada medición se obtuvo el promedio y el coeficiente de variación (CV). Posteriormente promediaron los CV de empaque primario y de empaque secundario. Por último, se calculó el CV promedio de cada analista. Los resultados se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Comparativa del coeficiente de variación de los analistas de material de envase y empaque

Número de muestra Empaque primario	Coeficiente de variación	Número de muestra Empaque secundario	Coeficiente de variación	Coeficiente de variación promedio
DP-01	0.76	DS-01	0.46	0.62
DP-02	2.15	DS-02	0.64	1.48
DP-03	1.93	DS-03	0.41	1.26
DP-04	0.68	DS-04	0.40	0.55
DP-05	1.76	DS-05	0.44	1.17
DP-06	0.96	DS-06	0.17	0.61
DP-07	1.58	DS-07	0.46	1.08
DP-08	1.83	DS-08	0.68	1.32
DP-09	0.78	DS-09	0.25	0.54
DP-10	0.76	DS-10	0.94	0.84

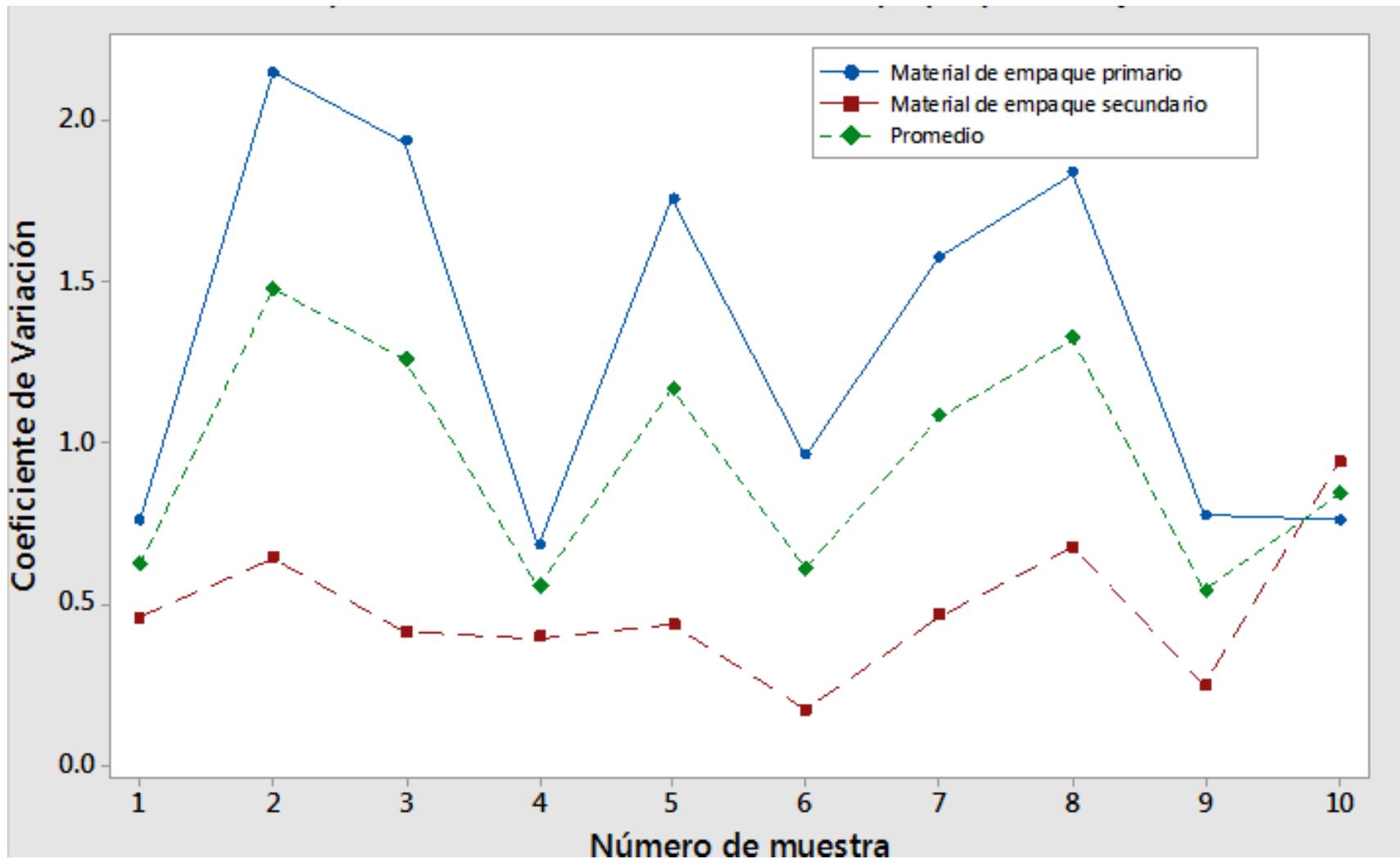


Figura 22. Gráfica comparativa del coeficiente de variación de las mediciones de material de empaque primario y secundario

Cabe destacar que, para disminuir la variación intrínseca de las muestras, se obtuvieron mediante un muestreo de un lote previamente aprobado. por lo que todas las dimensiones se encuentran dentro de especificación.

En total cada analista realizó 18 mediciones distintas a las doce muestras (considerando seis de material primario y seis de secundario) y de cada medición se obtuvo un coeficiente de variación y una media para cada medición.

Posteriormente se realizó un promedio de los coeficientes de variación de cada una de las mediciones. Se calculó el promedio para material primario, material secundario y un promedio global.

Los resultados se encuentran en la Tabla 1 y se observa que todos los analistas tienen un coeficiente menor a 2.0% lo cual indica que de manera general existe reproducibilidad y repetitividad de las dimensiones, ya que se analizaron dos tipos de material distintos, con diferentes condiciones y por diferentes analistas.

Al revisar, la Figura 22 se encuentra que existe un mayor coeficiente de variación para material de empaque primario con respecto al material de empaque secundario. La causa raíz de este hallazgo se atribuye a complejidad de las dimensiones del material de empaque primario.

Adicional a esto, destacan las muestras 1, 4, 6, 9 y 10 con coeficientes de variación promedio menores a uno. Mientras que el analista con la muestra 2 obtuvo el mayor coeficiente de variación de 1.48. Una explicación para este caso en particular es que el analista realiza con menor frecuencia este tipo de análisis en relación con todos los analistas que participaron en la prueba.

Otro punto por analizar es que los analistas que realizan con mayor frecuencia dimensiones a material de empaque primario obtuvieron un coeficiente de variación menor que aquellos analistas que realizan este tipo de análisis con menor frecuencia.

9.2.2. ANÁLISIS FÍSICO DE PRODUCTO TERMINADO

Las muestras de producto terminado fueron identificadas de manera similar a las muestras de material de empaque: las siglas DT (Dimensiones Tableta) seguidos por un número de muestra para cada analista.

Para este análisis se realizaron tres mediciones distintas, a seis tabletas. Para cada medición se obtuvo el promedio y el coeficiente de variación (CV). Por último, se calculó el CV promedio de cada analista. Los resultados se muestran en la Figura 23.

Al igual que en la prueba anterior, es importante remarcar que las tabletas forman parte de un lote previamente aprobado por lo que la variación derivada de las muestras no influye de manera significativa en la medición.

La Figura 23 es también un comparativo de los coeficientes de variación de cada analista. Destaca que el coeficiente de variación es menor a uno lo que nos permite confirmar la repetitividad y la reproducibilidad en las mediciones, ya que lo realizaron distintos analistas y a diferentes tabletas.

Por último, destaca el analista con la muestra 5 con el menor coeficiente de variación. Mientras que el analista con la muestra 3 obtuvo el mayor el coeficiente de variación. Una explicación para este caso en particular es que el analista es de recién ingreso al área y aún no concluye su capacitación al cien por ciento. A pesar de ello el analista maneja un coeficiente de variación menor a uno por lo que la expectativa para este analista es que al terminar su capacitación logre coeficientes de variación tan bajos como los de sus compañeros.

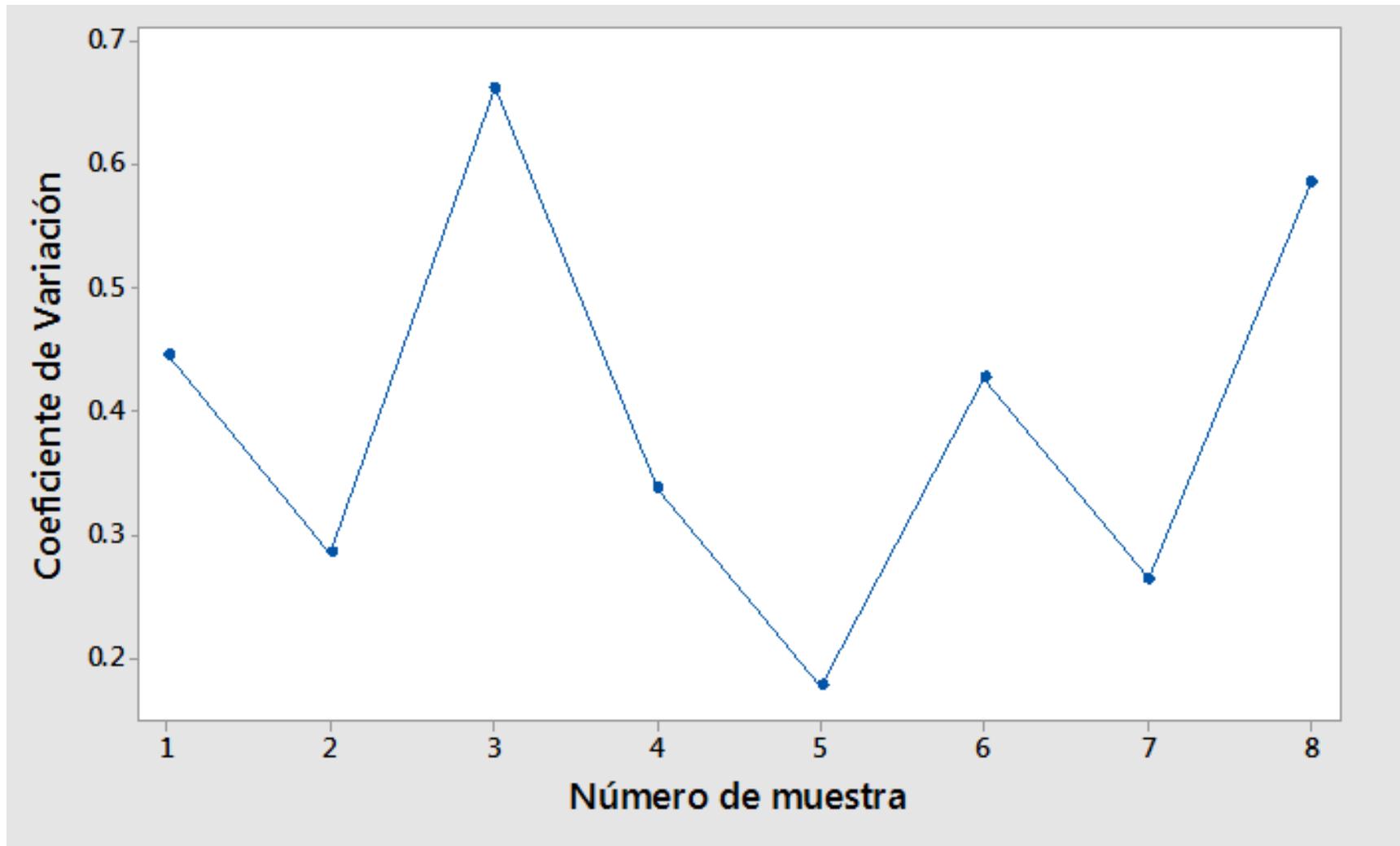


Figura 23. Gráfica comparativa del coeficiente de variación de las mediciones a producto terminado

9.3. CONTEO DE COLONIAS EN PLACA.

Las muestras de conteo de colonias en placa fueron las mismas para cada analista. Cabe destacar que los cuatro analistas realizaron el conteo de colonias al mismo tiempo con el fin de evitar que el crecimiento del microorganismo generara alguna clase de variación.

Otro punto por destacar es que esta prueba fue un análisis ciego al igual que todas las pruebas planteadas en el estudio. Los analistas desconocían qué microorganismo y la dilución inoculada en cada placa. Con el fin de evitar sesgar los resultados, los analistas conocieron el factor de dilución hasta que recibieron su formato de registro y necesitaron hacer el cálculo solicitado.

Las muestras y los microorganismos fueron identificadas sólo con el número de muestra de acuerdo con la Tabla 2. Para cada placa se obtuvo el promedio de colonias contabilizadas por los analistas de microbiología y el coeficiente de variación de cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2. Resultados del conteo de colonias en placa.

Muestra	Microorganismo	Dilución	UFC promedio	UFC/mL promedio	Coeficiente de variación
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁻⁶	63	6 x 10 ⁹	5.34
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁻⁷	60	6 x 10 ¹⁰	23.13
3	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁻⁸	6	6 x 10 ¹⁰	63.16
4	<i>Aspergillus niger</i>	10 ⁻⁴	178	2 x 10 ⁸	25.19
5	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁻⁷	64	6 x 10 ¹⁰	4.72
6	<i>Aspergillus niger</i>	10 ⁻⁵	24	2 x 10 ⁸	17.99

Un caso muy particular de esta prueba es que la muestra fue la misma para todos los analistas y el análisis se realizó bajo las mismas condiciones.

Se analizaron tres diferentes microorganismos, a dos diferentes diluciones, (a partir del mismo título microbiano) lo que da un total de seis placas.

Los microorganismos utilizados representan casos totalmente distintos:

- ✓ *Escherichia coli*: la elección de este microorganismo se basa en que representa el microorganismo más sencillo de los tres que conforman la prueba. Junto con *P. aeruginosa* y *Salmonella sp*, conforman los microorganismos objetables más comunes en productos farmacéuticos no estériles. Sus colonias suelen ser blancas o grisáceas, convexas, de bordes regulares y aspecto húmedo; **(Garza, R., 2011)**
- ✓ *Pseudomonas aeruginosa* como ya se mencionó, al igual que *E. coli*, es un microorganismo de gran importancia en los productos farmacéuticos pero la elección de *P. aeruginosa* como microorganismo de prueba es debido a que es de gran importancia en los sistemas de distribución de agua purificada grado farmacéutico ya que tiene la capacidad de formar biofilm y alojarse en los codos de las tuberías, haciendo más complicada la eliminación del microorganismo del sistema. Sus colonias suelen ser de características muy similares a las de *E. coli*: blancas o grisáceas, convexas, de bordes regulares y aspecto húmedo; **(Garza, R., 2011)**
- ✓ *Aspergillus niger*: representa los hongos en la prueba, pero la elección de *A. niger* va más allá de incluir los hongos en la prueba, la elección se fundamenta en que es quizás el peor caso para el conteo de colonias ya que crece con rapidez, formando colonias planas, granuladas, negras e ilimitadas lo que dificulta aún más el conteo. Al reverso no presentan ningún pigmento. **(Bonifaz, A., 2010)**

Los resultados mostrados en la Tabla 2 muestran coeficientes de variación mayores al 50%, lo que indica que más de una variable está fuera de control, provocando una variación que influye negativamente en los resultados.

No existe reproducibilidad ni repetitividad en la prueba. El grado de incertidumbre es muy alto para esta prueba ya que los resultados son basados en la percepción de cada uno de los analistas.

Es necesario replantear la prueba, controlando todos los factores que provocaron esta variación, estandarizarla, utilizando siempre el “peor caso” utilizado en el laboratorio de microbiología.

9.4. ANÁLISIS DEL CASO PROBLEMA

Se llevaron a cabo las actividades relacionadas a la primera etapa de calificación del personal de control de calidad, estas actividades incluyen desde la planeación, la recopilación de datos, hasta el análisis y reporte de resultados. Se implementó la primera fase de la Calificación de personal mediante la elaboración del protocolo que describe la estrategia por la cual se evaluará al personal del área de control de calidad. Se llevó a cabo la recopilación de los resultados y el análisis correspondiente

Es importante hacer énfasis en los siguientes puntos:

- ✓ Los resultados obtenidos sólo son un indicativo de la situación técnica del personal del área de Control de Calidad, no hay una referencia para poder determinar si algo cumple o no cumple.
- ✓ Los resultados no son un indicativo de si el personal está calificado o no.

Es importante revisar las actividades dentro del laboratorio de microbiología y detectar aquellas actividades críticas en sus procesos para poder plantear una prueba más robusta. Algunas propuestas de actividades son: el manejo de material estéril, la interpretación de pruebas bioquímicas y el aislamiento de colonias mediante la técnica de resiembra.

Para enriquecer el estudio, se sugiere realizar posteriormente un análisis estadístico más profundo sobre las medias poblacionales de cada área, los límites de control o de los coeficientes de variación, ya que existen muchas variables que no podemos controlar como lo son el número de analistas por área, el rol de turnos, las condiciones de análisis, la carga de trabajo y la experiencia de los analistas.

Se sugiere que los analistas de nuevo ingreso y el personal que cambie sus funciones deberá realizar el estudio exploratorio y sus resultados deberán ser cargados en la base de datos de Control de Calidad.

Debido a esta alta rotación de personal y con el fin de asegurar la continuidad del proceso de calificación se propone que se realice este estudio de manera periódica, al menos cada tres años con el fin de renovar la acreditación en esta prueba. Adicional a esto se debe reforzar constante la capacitación en las operaciones unitarias: pesado de una muestra, toma de alícuota, aforado de una solución y medición de dimensiones (Material de envase y empaque y análisis físico a producto).

Por último, es importante mencionar que debido a la rotación de personal y con el fin de asegurar la continuidad del proceso de calificación se propone que se realice este estudio al menos cada dos años con el fin de evaluar de manera periódica la capacitación en las operaciones unitarias mencionadas. Adicional a esto se debe reforzar constantemente la capacitación en las operaciones unitarias: pesado de una muestra, toma de alícuota, aforado de una solución y medición de dimensiones (Material de envase y empaque y análisis físico a producto).

10. CONCLUSIONES

Se describió la propuesta de estudio exploratorio y la manera en la que se llevó a cabo en un laboratorio de control de calidad en la industria farmacéutica, enfocado a la calificación de personal de acuerdo con la NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

Se describió el proceso de calificación de personal que actualmente se lleva a cabo en la industria farmacéutica de acuerdo con la NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

El estudio exploratorio permitió evaluar la capacidad del personal para realizar las operaciones unitarias: pesada de una muestra, aforado de una solución, toma de alícuota, medición de dimensiones y conteo en placa.

A partir de los resultados obtenidos, es posible proponer el estudio exploratorio como el inicio de un sistema de calificación de personal dentro del laboratorio de control de calidad.

En general el estudio exploratorio desarrollado representa una estrategia para sustentar las bases del proceso de calificación del personal en el laboratorio de control de calidad en la industria farmacéutica de acuerdo con la NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Bonifaz, A. (2010) "Micología médica básica" 3ª Edición, Mc Graw Hill, México
- Borges, C. P. F., & Tabak, M. (1994). Spectroscopic studies of dipyrindamole derivatives in homogeneous solutions: Effects of solution composition on the electronic absorption and emission. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 50(6), 1047-1056.
- CFR (Code of Federal Regulations) 21 parte 211 (2017) "Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals." Food and Drug Administration, USA.

- Christian, Gary D. (2009) “Química analítica”, 6ª Edición, Mc Graw Hill, México.
- CIPAM (2005) “Guía para el control microbiológico de medicamentos. Guía de buenas Prácticas de Fabricación” 2ª Edición, Ediciones y Gráficos Eón, México
- Eudralex, (2014) Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario, Volumen 4 Capítulo 2 “Personal” consultado el 14 de junio de 2018 desde https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-03_chapter_2.pdf
- Garza, R. (2011) “Manual de Bacteriología experimental” 1ª Edición, Departamento de biología, U.N.A.M., México
- GMP Guidelines, (2009), Edition GUI-0001, Version 2, Health Canada.
- Ley Federal del Trabajo, (2012), Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la Ley Federal del Trabajo, DOF 30-11-2012. Consultado el 14 de junio de 2018 desde http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/lft/LFT_ref26_30nov12.pdf
- Palomo, I. F., Torres, C. I., Moore-Carrasco, R. E., Alarcón, M. A., & Maragaño, P. J. (2009). “Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso.” Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica, 16(1), Universidad de Antioquia, Colombia, pág. 133-143
- Secretaría de Salud (2014a) “Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos” Comisión permanente de las Farmacopeas de los Estados Unidos Mexicanos Volumen I, 11ª Edición. México
- Secretaría de Salud (2014b) “Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos” Comisión permanente de las Farmacopeas de los Estados Unidos Mexicanos Volumen 2, 11ª Edición. México
- Secretaria de Salud. (1998) Norma Oficial Mexicana, NOM-005-STPS-1998, “Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.” Diario Oficial de la Federación, México.
- Secretaria de Salud. (2015) Norma Oficial Mexicana, NOM-059-SSA1-2015, “Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos.” Diario Oficial de la Federación, México
- Siliceo A., (2007) “Capacitación y desarrollo de personal”, 4ª edición, Limusa, México.

- USP (United States Pharmacopeia) Convention, I., (2015). "USP 40. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 35. Formulario nacional "United States Pharmacopeial Convention. Rockville. Estados Unidos de América.
- Verde, J.A., Escamilla, M. L., Reyes, A., y Malpica, F., (1999) "Manual de prácticas de química analítica II" Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, México.
- Walpole R., Myers R., Myers S., Ye K. (1992) "Probabilidad y Estadística", 4ª Edición, Mc Graw Hill, México
- WHO (World Health Organization) 2018, "Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, TRS 1010, fifty second report" *WHO Technical Report Series 1010*, consultado el 13 de junio de 2018 desde <http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/>