

B
rej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

AUDITORIA TECNICA DEL LLENADO ASEPTICO
PARA LA PREPARACION DE INYECTABLES

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
SAMUEL BASURTO CANO



MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**“AUDITORIA TECNICA DEL LLENADO
ASEPTICO PARA LA PREPARACION
DE INYECTABLES”**

JURADO:

PRESIDENTE: Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ
VOCAL: M. en C. CARLOS LARIOS CARDENAS
SECRETARIO: Q.F.B. ARMANDO AGUIRRE GUZMAN
SUPLENTE: Q.F.B. A. GUILLERMINA ROJAS FERNANDEZ
SUPLENTE: Q.F.B. ANTONIO HERNANDEZ CARDOSO

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

SECRETARIA DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE CONTROL DE INSUMOS PARA LA SALUD
DIRECCION DE REGULACION SANITARIA DE ESTABLECIMIENTOS

SUSTENTANTE:

SAMUEL BASURTO CANO

ASESOR:

M. en C. CARLOS LARIOS CARDENAS

AGRADECIMIENTOS:

**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE CONTROL DE INSUMOS PARA LA SALUD
DIRECCION DE REGULACION SANITARIA DE ESTABLECIMIENTOS**

**A TODO EL PERSONAL QUE LABORA EN REGULACION SANITARIA Y
ESPECIALMENTE A:**

**M. en C. CARLOS LARIOS CARDENAS
Q.F.B. ARMANDO AGUIRRE GUZMAN
I.Q.I. ALONSO PULIDO
I.Q.I. FELIPE ALCANTARA**

**GRACIAS POR SU VALIOSA APORTACION Y COOPERACION DURANTE LA
REALIZACION DE ESTE TRABAJO, Y POR EL ANHELO DEL TAN ANSIADO
CAMBIO EN EL AMBITO REGULATORIO.**

**A DIOS, DOY GRACIAS POR PERMITIRME CULMINAR
LO QUE ALGUNA VEZ EMPECE Y QUE REPRESENTA
PARA MI, EL MAS VALIOSO SENTIDO A LA VIDA Y POR
EL CUAL SEGUIRE ADELANTE EN TODOS LOS
OBSTACULOS DE MI VIDA.**

**A MIS PADRES JORGE Y AGUSTINA, QUE GRACIAS A SU
GRAN ESFUERZO Y FE EN MI, ME INCULCARON UNA
MENTALIDAD TRIUNFADORA QUE HARE CONTINUAR EN
MUCHAS OTRAS METAS. LOS QUIERO MUCHO.**

**A MI HERMANO ALEJANDRO, UN AGRADECIMIENTO POR
SUS APORTACIONES PROFESIONALES Y QUE DESEO QUE
ALGUN DIA SE MATERIALIZEN DECIDIDAMENTE.**

**A MIS TIOS QUE AGRADEZCO TODO SU APOYO DURANTE
LA CARRERA Y MUY EN ESPECIAL A MI TIO DAVID QUE
GRACIAS A SUS CONSEJOS Y AYUDA FORMARON EN MI
TODA LA ADMIRACION Y RESPETO QUE TENGO HACIA
SU PERSONA. MIL GRACIAS.**

**UNA DEDICACION MUY ESPECIAL PARA MI ABUELITO
EDUARDO CANO (+) POR HABER SIDO UN EJEMPLO
A SEGUIR Y QUE ESTOY SEGURO QUE ESTARIA MUY
ORGULLOSO DE ESTA CULMINACION.
DIOS TE BENDIGA.**

**A TODOS MIS AMIGOS DONDE QUERA QUE ESTEN POR
LOS MOMENTOS DIFICILES Y DE SANO ESPARCIMIENTO
QUE TUVIMOS EN CAMPO III.**

**A MI BUEN AMIGO JUAN FRANCISCO, POR SUS
COMENTARIOS Y AYUDA DESINTERESADA EN LA
REALIZACION DE ESTE TRABAJO, TE DESEO LA MEJOR
DE LAS SUERTES Y RECUERDA QUE EL MUNDO SEGUIRA
RODANDO IGUAL COMO ESTA Y NUNCA LO PODREMOS
CAMBIAR, MAS QUE A NOSOTROS MISMOS.
"ANIMO SIGUE ADELANTE".**

**A ADEA POR SU GRAN APOYO Y COMPRENSION ADEMAS DE
SER EL MAS GRANDE AMOR DE MI VIDA QUE NUNCA
TERMINARE DE AGRADECERLE A DIOS POR TENERTE A MI
LADO SIEMPRE, ESTE TRABAJO ES DE LOS DOS COMO
TODAS LAS COSAS QUE NOS ESPERAN DE AQUI EN
ADELANTE. TE QUIERO MUCHO GRACIAS.**

Y...

A MI ALMA MATER, LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, QUE PESE A QUIEN LE PESE, SEGUIMOS SIENDO LOS MEJORES, POR QUE NUESTRO CORAZÓN CAMINARA CON ELLA HASTA NUESTROS ULTIMOS DIAS Y NADA ES COMPARABLE A NUESTRA INSTITUCION, QUE NO VENDE SINO FORJA LIDERES SALIDOS DEL LIMBO PARA TRANSFORMAR A UN PAIS QUE EXIGE A GRITOS EL COMPROMISO INCONDICIONAL HACIA EL PROGRESO GENERALIZADO. GRACIAS UNIVERSIDAD NACIONAL POR TU APORTACION INTERESADA A MI FORMACION QUE ALGUN DIA DEL MISMO MODO CORRESPONDERE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

CONTENIDO

	PAG.
INTRODUCCION	
1	
I ANTECEDENTES	3
1. SISTEMAS DE CALIDAD	3
1.1. DEFINICION DE AUDITORIA	8
1.2. CLASIFICACION DE AUDITORIAS	10
1.2.1. AUDITORIAS DE CALIDAD POR SU TIPO	10
1.2.2. AUDITORIAS DE CALIDAD POR OBJETIVO	12
1.3. FASES DE LA AUDITORIA	15
1.3.1. PREPARACION	15
1.3.2. REALIZACION	18
1.3.3. EMISION DEL INFORME	19
1.3.4. SEGUIMIENTO	20
2. LA INDUSTRIA FARMACEUTICA DENTRO DEL MARCO DE LA CALIDAD	21
2.1. EL SISTEMA DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA	22
2.2. PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACION	25
2.3. AUDITORIAS DE CALIDAD EN LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS	26
2.3.1. ELEMENTOS DE CONSIDERACION PARA AUDITORIAS SOBRE UN SISTEMA DE CALIDAD BPF's	27
3. ELEMENTOS DE CONSIDERACION EN LA FABRICACION DE INYECTABLES	31
3.1. LLENADO ASEPTICO DE PREPARADOS INYECTABLES	35
3.1.1. CONTROL DE COMPONENTES	35
3.1.2. PROCESO DE LLENADO	38
3.2. VERIFICACION SANITARIA	40
II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
III OBJETIVOS	44
IV HIPOTESIS	45
V METODOS Y MATERIALES	46
VI RESULTADOS	48
VII ANALISIS	81
VIII CONCLUSIONES	83
IX PROPUESTAS	84
ANEXO	85
GLOSARIO	97
BIBLIOGRAFIA	101

INTRODUCCION.

La obtención de la calidad resulta hoy en día un término ampliamente escuchado, que indiscriminadamente forma parte de todas las actividades relacionadas a la elaboración de un producto u ofrecimiento de algún servicio, sin embargo, la estructuración de dicha calidad merece especial atención puesto que de ello depende no sólo el cumplimiento a las especificaciones sino también el aseguramiento de una permanencia en los mercados altamente competitivos.

La situación imperante de la Industria Farmacéutica no escapa ante esta situación requiriéndose aún más cuando se trata de un sector que necesita cumplir con marcos regulatorios nacionales e internacionales que involucran necesariamente situaciones de control de la vigilancia de la calidad a través de una normatividad referente a productos de consumo humano o veterinario en la prevención y curación de enfermedades.

Actualmente el proceso de la obtención de la calidad, se configura bajo el diseño de Sistemas de Calidad que definen y documentan la forma de la construcción de la calidad para satisfacer normas señaladas como requerimientos mínimos de cumplimiento. Bajo este contexto, la Industria Farmacéutica desarrolla Sistemas de Calidad orientados a Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's) de medicamentos que en algunas situaciones son documentados en Manuales de Calidad o simplemente en documentos tales como Procedimientos Operativos Normalizados (PON's) que expresan de manera clara la directriz para el logro de la calidad y el compromiso formal con la misma. Por consecuencia a lo descrito anteriormente las Auditorías de calidad son parte del conjunto de herramientas de las que pueden servirse para el análisis del funcionamiento correcto de un Sistema de Calidad.

En nuestro país, todo establecimiento autorizado para la fabricación de medicamentos debe controlar efectivamente sus procesos de producción según señalamientos de la Ley General de Salud vigente. En el presente trabajo se realiza una propuesta de estándar de calidad para auditoría técnica a operaciones críticas

de producción de medicamentos como son los productos inyectables, el estándar fue elaborado desde un punto de vista normativo del proceso de vigilancia llevado a cabo por el área de Regulación Sanitaria de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud (DGCIS) y en el cual se establece una forma de analizar Sistemas de Calidad que han adoptado el control de la calidad de manera integral a todos niveles. Sin embargo, el estándar de auditoría de este trabajo, limita la investigación de tales sistemas, haciéndose necesario ampliar los objetivos de investigación hacia el proceso de fabricación y no sólo a la documentación que justifica el trabajo realizado, aún más tratándose de operaciones en procesos de fabricación *aséptica* e incluso en esterilización terminal.

Adicionalmente, se introducen aspectos regulatorios conocidos en BPF's y lineamientos exigidos en inspecciones FDA (Food & Drug Administration), dando lugar a un documento vasto e incluso holgado en la aplicación a la muestra utilizada para el estudio. Si bien los establecimientos utilizados en la ejecución de la auditoría no son la generalidad del total de empresas de este rubro, el procedimiento es ajustable a la situación tecnológica e incluso económica de un establecimiento, demostrándose por consecuencia la flexibilidad de las auditorías, midiendo la calidad de un establecimiento, no potencial económico, sino por la demostración documental ante las evidencias encontradas en un proceso que requiere un mecanismo confiable para analizar en cualquier caso la correcta funcionalidad del sistema para obtener lo que se espera de un medicamento: "CALIDAD".

I. ANTECEDENTES.

1. SISTEMAS DE CALIDAD.

Los Sistemas de Calidad representan hoy día una forma evolutiva en la que las industrias ponen de manifiesto su preocupación por la mejora continua de la calidad para preservar su capacidad competitiva en un mundo cambiante que requiere productos y servicios de calidad. A lo largo del tiempo se han introducido en los procesos de fabricación, Sistemas de Calidad novedosos que buscan nuevas formas de prevención y control para reducir problemas por fallas, disminuir costos o incrementar la confiabilidad, eficiencia e imagen del producto. Sin embargo, es a partir de la década de los 70's cuando los sistemas empiezan a involucrar no sólo etapas de la fabricación, sino también los servicios donde todas las actividades de una empresa afectan a la calidad y por tanto se empiezan a tomar provisiones en todas y cada una de ellas (fig 1).

Actualmente los Sistemas de Calidad han adquirido un carácter integral, que abarca a toda la organización de la empresa y a todo el ciclo de vida del producto: los programas de calidad y el diseño, hasta las acciones correctivas, registros y auditorías (tabla 1). Este último decenio se ha caracterizado por el desarrollo de sistemas cuyo objetivo es el logro de la calidad de toda la organización para obtener por consecuencia la calidad del producto o servicio, lo que revoluciona aún más los ámbitos de su aplicación y las acciones a realizar (1).

El Sistema de Calidad describe la estructura organizacional, el conjunto de recursos y procedimientos establecidos que aseguran que los productos, procesos o servicios cumplan satisfactoriamente con el fin a que están destinados y que están dirigidas hacia la gestión de la calidad (2).

La Gestión de Calidad es la función general de la gerencia que determina e implanta la política de calidad que incluye la planeación estratégica, la asignación de recursos y otras acciones sistemáticas en el

CONFORMACION DE UN SISTEMA DE CALIDAD

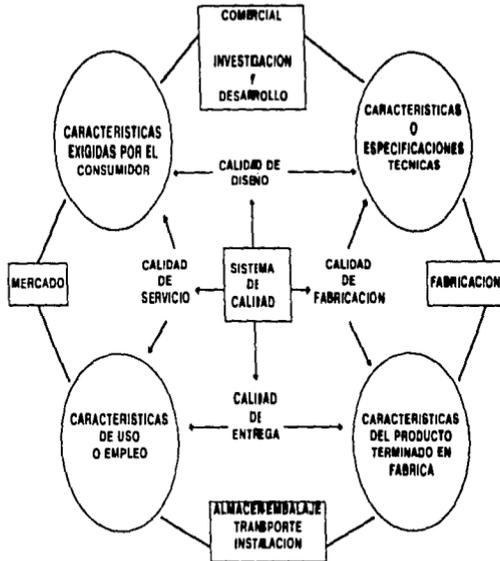


Fig. 1. Características básicas de un Sistema de Calidad.

CONTROL DE CALIDAD	SISTEMA DE CALIDAD
SE DEDICA AL PRODUCTO	SE DEDICA A TODAS LAS ACTIVIDADES DE LA EMPRESA
SEPARA LOS PRODUCTOS CORRECTOS DE LOS DEFECTUOSOS	IMPIDE LA FABRICACION
SE LOCALIZA Y DESARROLLA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD	SE LOCALIZA Y DESARROLLA EN TODOS LOS DEPARTAMENTOS DE LA EMPRESA
TRABAJA DE FORMA INDEPENDIENTE DE LAS COMPRAS Y COMPRADORES	INCORPORA A LOS PROVEEDORES COMO PARTE DEL SISTEMA
SE RELACIONA REMOTAMENTE CON EL CLIENTE	INCORPORA AL CLIENTE COMO PARTE FUNDAMENTAL DEL SISTEMA
TRABAJA EN PARALELO CON INSPECCIONES EXTERNAS (INSP DE TERCEROS)	SE AUTOINSPECCIONA Y REvisa (AUDITORIAS INTERNAS)
LA RESPONSABILIDAD RECAE EN EL JEFE DE CONTROL DE CALIDAD	LA RESPONSABILIDAD RECAE EN EL GERENTE DE LA EMPRESA
SU COSTO SE CLASIFICA COMO COSTO DE EVALUACION	SU COSTO SE CLASIFICA COMO COSTO DE PREVENCION
INCORPORA LOS COSTOS DEBIDOS A LOS FALLOS	EVITA LOS COSTOS POR FALLOS

Tabla I. Características actuales comparativas de los Sistemas de Calidad.

campo de la calidad, tales como la planeación de la calidad, desarrollo de actividades operacionales y de evaluación relativas a la calidad (2).

Un Sistema de Calidad ofrece una estructura que facilita la creación y la supervisión de la calidad, por lo tanto, todas las empresas tienen un Sistema de Calidad. Lo que distingue un sistema de otro es su nivel de formalidad, desde el punto de vista de si la estructura y las instalaciones han sido planeadas y asesoradas con documentos y la minuciosidad con la que se hace el esfuerzo (3).

Los objetivos de un Sistema de Calidad son:

- Prevenir riesgos
- Detectar desviaciones
- Corregir Fallas
- Mejorar la eficiencia
- Reducir costos

Adicionalmente, el Sistema de Calidad cuando se ha documentado formalmente, tiene la premisa de alcanzar la calidad por medio de una jerarquía de requerimientos: políticas y requisitos generales que se han expandido como medidas que se deben tomar, y registros que demuestren que éstos se ponen en marcha. Este proceso de formalizar o dar forma y, por tanto, hacer esfuerzos por enorme de lo que parece ser lo mínimo para realizar el trabajo, puede ayudar a mejorar la satisfacción del cliente, reduciendo la frecuencia y magnitud de la falla en satisfacer los requerimientos de calidad. Con ello, el Sistema de Calidad asegura al cliente que la empresa está comprometida con la calidad y que es capaz de ofrecer productos y servicios que se ajustan a sus requerimientos (3).

Los requisitos de un Sistema de Calidad son:

- a) Establecer normas y especificaciones para el Sistema de Calidad.
- b) Apoyo de la alta Dirección de la compañía

- c) Desarrollar e implantar el Sistema de Calidad.
- d) Seguimiento de la implantación del Sistema de Calidad.
- e) Mejora continua del Sistema de Calidad.
- f) Reconocimiento nacional o internacional del Sistema de Calidad

Hoy día la calidad no se refiere únicamente a que un producto o servicio cumpla con las especificaciones, sino también al modo en el que una empresa satisface las especificaciones, lo cual depende profundamente del grado de formalización del Sistema de Calidad para gestionar dicha calidad (1). El Sistema de Calidad de una empresa está influido por los objetivos de la organización, por el tipo de producto o servicio y por las prácticas específicas de la organización, de modo que la Calidad del sistema sufre variaciones de una empresa a otra.

Bajo este contexto, en una forma relativamente reciente, las empresas se han visto en la necesidad de implantar bases objetivas para evaluar su propia capacidad (y la de sus proveedores) para asegurar el cumplimiento del producto respecto a las especificaciones. Estas bases dieron origen a la creación de normas, que sirven como punto de partida para formalizar y diseñar Sistemas de Calidad y que implantan medidas de control dentro del aseguramiento de la calidad en una empresa, ya sea de servicios o de fabricación, de alta tecnología o tradicional. El desarrollo de series de normas que describen los requisitos que cubren los sistemas de calidad eficaces, han mostrado las potenciales ventajas implícitas que puede tener una empresa al utilizar un Sistema de Calidad homologado, sobre el comercio internacional altamente globalizado (4).

Internacionalmente la serie ISO 9000 es reconocida como una de las principales normas para interrelacionar los conceptos de calidad y para proporcionar los principios para la selección y uso de estándares sobre los Sistemas de Calidad. Si bien la serie de normas ISO 9000 fue concebida dentro de un marco comercial propiciado por el Mercado Común Europeo, ciertos países pertenecientes a otras zonas comerciales han desarrollado normas para Sistemas de Calidad con principios muy parecidos. En México han sido elaboradas las Normas Oficiales Mexicanas para sistemas de calidad NMX- CC- 1 - 16

que son resultado conforme de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización y que de forma similar a ISO 9000 establecen los requisitos generales que componen un Sistema de Calidad

Cuando la organización de una empresa decide la creación de una estructura organizativa que asegure la calidad, se estudia al Sistema de Calidad documentándolo plenamente. Para asegurarse de que se aplica un sistema de procedimientos normalizados para controlar la calidad, se requiere una documentación completa que describa los procedimientos; estos documentos comprenden al manual de calidad, procedimientos de control e instrucciones de trabajo (4)

Para asegurarse que se implanta correctamente el Sistema de Calidad y que éste sigue cumpliendo los requisitos de la norma para Sistemas de Calidad, deben definirse procedimientos que cubran actividades clave, como son

- a) Revisiones de la Alta Dirección para garantizar que el Sistema de Calidad sigue cumpliendo las exigencias de la norma
- b) Auditorías de calidad para asegurar que se trabaja de acuerdo con el Sistema de Calidad

1.1. DEFINICION DE AUDITORIA.

De acuerdo a lo que definen las diferentes normas relacionadas con Sistemas de Calidad, una auditoría de calidad es un examen sistemático e independiente para determinar si las actividades de calidad y sus resultados cumplen con las disposiciones preestablecidas y si éstas son implantadas eficazmente y son adecuadas para alcanzar los objetivos (5); lo cual significa que es una actividad documentada que se realiza por áreas independientes a la función, en forma periódica y de acuerdo a procedimientos y listas de verificación escritas, para determinar por medio de examen y evaluación de evidencias objetivas que los requisitos establecidos en procedimientos, instructivos, especificaciones, códigos y normas, han sido desarrollados, documentados y efectivamente implantados. Desde el punto de vista normativo de Sistemas de Calidad, las auditorías son una exigencia clave para determinar si se está

implantando correctamente o no el Sistema de Calidad en la empresa. Es un proceso especializado, que debe ser realizado por personal competente si se desea obtener un beneficio reflejado en resultados positivos.

La auditoría de calidad es utilizada por:

- Empresas que evalúan sus propias actividades relacionadas con la calidad.
- Empresas para evaluar las actividades relacionadas con la calidad de sus proveedores, concesionarios, representantes, etc.
- Organismos gubernamentales de control, para evaluar las actividades relacionadas con la calidad de las empresas sobre las que hay que ejercer control (6)

Para la ejecución de auditorías de calidad, es necesario contar con personal idóneo, con una visión global de los Sistemas de Calidad y con características deseables que deben reunir. Este personal es conocido como "Grupo Auditor" o auditores y están apropiadamente capacitados en el estudio del diseño conceptual de la organización para comprobar la implementación del Sistema de Calidad, ponen a prueba continuamente la evidencia objetiva y lógica e interrelacionan cada desviación con los controles que se requieren del Sistema de Calidad. Por consecuencia, un auditor experimentado puede proporcionar a la Alta Dirección una importante ayuda al penetrar éste en la organización, para identificar y proponer las acciones para la corrección de los problemas básicos en cuanto al diseño conceptual de la organización o empresa y en la mejora del Sistema de Calidad. Para llegar a este nivel de profundidad, un auditor debe estar capacitado y tener experiencia para realizar la auditoría, es decir, ser creativo, tener imaginación y manejo de las situaciones que se presenten, para poder llegar a la solución de los problemas fundamentales.

En base a lo anterior, se requiere un procedimiento de calificación que procure la obtención de auditores con características que puedan ser mejoradas en base a la experiencia. Un ejemplo de tales características puede ser el siguiente:

- a) Educación
- b) Experiencia
- c) Capacidad de comunicación
- d) Adiestramiento
 - En técnicas de auditoría
 - En Sistemas de Calidad
- e) Participación en auditorías
- f) Examen sobre técnicas de auditoría
- g) Mantenimiento de calificación
- h) Recalificación
- i) Requisitos de calificación.

Los procedimientos de calificación de auditores están diseñados de acuerdo a las condiciones operativas de la organización, si bien pueden depender de las necesidades específicas de la situación que se origine de los problemas encontrados en la aplicación del sistema de calidad, por lo que la formación de auditores está auspiciada por la clase de auditoría y los objetivos que de ésta emanen.

1.2. CLASIFICACION DE LAS AUDITORIAS DE CALIDAD.

1.2.1. Auditorías de calidad por su tipo.

- **Auditorías Internas.**

Las auditorías internas son aquellas implantadas dentro de la propia empresa u organización, bajo control directo y que se consideran como una herramienta de la Dirección de las empresas, para asegurarse del cumplimiento de las políticas establecidas y requisitos contractuales.

Una auditoría interna debe contar con los propósitos siguientes:

- a) **Determinar el grado de implantación del Sistema de Calidad dentro de la organización.**

- b) Determinar el grado en que el Sistema de Calidad y procedimientos son acordes con las políticas de la Dirección, Gerencia General y requisitos contractuales.
- c) Verificar la familiaridad del personal de Ingeniería, Aseguramiento de la Calidad, Compras y Fabricación con toda la documentación que tiene que manejar para el desarrollo de su trabajo y asegurar la calidad requerida del producto o servicio, mediante evidencias objetivas del personal
- d) Verificar periódicamente el trabajo realizado por los operadores e inspectores, mediante nuevas inspecciones o pruebas.
- e) Asegurar que el trabajo y los requisitos de inspección se efectúan o aplican, basándose en procedimientos, prácticas y requisitos establecidos y autorizados.
- f) Verificar la efectividad del Sistema Calidad establecido

Las auditorías internas afectan a los procedimientos operacionales de diseño, adquisiciones y fabricación; a productos, a las políticas de calidad y a los requisitos contractuales impuestos por el cliente. Por lo tanto, las áreas de Ingeniería, Compras, Fabricación y cualquier otra que afecte la calidad del producto o servicio, tienen que estar incluidas como áreas auditables en el programa de auditorías internas.

• **Auditorías Externas.**

Las auditorías externas son aquellas cuyo objetivo es evaluar y determinar la capacidad de los proveedores de bienes y servicios para satisfacer los requisitos de un contrato, tanto técnicos como de calidad, así como para asegurar que los proveedores calificados mantienen un nivel de calidad aceptable

Las auditorías externas tienen como propósitos básicos los siguientes:

- a) Determinar la capacidad de un proveedor de bienes y servicios antes de la asignación de una orden de compra o contrato.
- b) Verificar que la organización está realizando las funciones
- c) de acuerdo a los requerimientos establecidos después de haber iniciado un contrato y habiendo pasado tiempo suficiente para la implantación del Sistema de Calidad.

- d) Verificar que cuando se realicen cambios significativos en el Sistema de Calidad en la organización o procedimientos, éstos sean incorporados al Sistema de Calidad
- e) Verificar que las acciones correctivas, requeridas en auditorías previamente realizadas, han sido implementadas de acuerdo al plan establecido
- f) Certificar el Sistema de Calidad

En estas auditorías se debe identificar cuáles serán las empresas a ser consideradas en el programa de auditoría, de acuerdo a los compromisos contractuales, políticas que se hayan establecido con el cliente o por disposiciones legales. La definición de la periodicidad de programación para la ejecución de auditorías externas, se realizará en función de los proveedores de bienes y servicios que se hayan certificado, pretendan certificarse o por requisitos determinados.

1.2.2. Auditorías de calidad por su objetivo

- **Auditorías de Proveedores.**

Las auditorías para evaluación de proveedores son aquellas que determinan cual es la capacidad de un proveedor de bienes y servicios, antes de la asignación de una orden de compra o contrato. La auditoría puede realizarse evaluando toda la documentación de soporte técnico y la relacionada con el Sistema de Calidad, o evaluando físicamente las instalaciones del proveedor para conocer con mayor veracidad el apego de sus sistemas y procedimientos con los requisitos contractuales.

- **Auditorías del Producto.**

Las auditorías del producto tienen como objetivo verificar si los productos y el Sistema de Calidad, aplicado al producto, cumplen con los requerimientos técnicos establecidos en las especificaciones, normas, códigos o cualquier documento contractual previamente establecido. Este tipo de auditoría tiene la finalidad de identificar aquellas áreas de fabricación, construcción o montaje que son deficientes y corregir éstas por diversos medios, como son: la capacitación del personal, la selección de mejores materiales, la actualización o elaboración de especificaciones técnicas y la adquisición o rediseño de

equipo, entre otros. En esta categoría se realiza un examen con mayor detalle de algunos productos, en proceso o terminados, antes de la aceptación final por parte del cliente; por lo tanto, se puede aplicar a cualquier componente del producto o equipo para determinar si se está cumpliendo con los parámetros técnicos. No es suficiente durante estas auditorías detectar la desviación y notificar su existencia, sino que se debe efectuar una retroalimentación para que a través de ella se optimice el sistema en cualesquiera de sus aspectos.

- **Auditorías del Proceso.**

Las auditorías del proceso tienen como propósito determinar si el proceso de fabricación o construcción, y el Sistema de Calidad aplicado al proceso, consiguen el nivel de calidad requerido. Se puede considerar a estas auditorías como un control del proceso, de una operación aislada o una serie de operaciones para conceptos específicos. También es conveniente para comprobar que las desviaciones que se han encontrado estén siendo reportadas y documentadas de forma satisfactoria, ya que es importante a la hora de determinar las causas de un defecto y plantear la futura prevención del mismo.

- **Auditorías de Sistemas.**

Las auditorías de sistemas determinan si el Sistema de Calidad documentado se está siguiendo, verificando e implantando sistemática y adecuadamente de acuerdo a los requisitos contractuales o políticas establecidas por la empresa. Las auditorías a los Sistemas de Calidad son las más importantes, dado que una auditoría de este tipo bien realizada puede contribuir en gran medida a garantizar la calidad final del producto o servicio.

El personal que realiza este tipo de auditorías debe estar capacitado y entrenado en el conocimiento de la normativa aplicable sobre Sistemas de Calidad y métodos sobre ejecución de auditorías. Estas auditorías, cuando son externas, deben aplicarse preferentemente a la mayoría de las áreas de la empresa que estén involucradas en el Sistema de Aseguramiento de la Calidad, como son: Ingeniería, Compras, Fabricación y Aseguramiento de la Calidad, entre otras. Cuando son internas, el área de Aseguramiento de la Calidad deberá auditar a todas a las áreas de la organización de su empresa.

- **Auditoría Técnica.**

Las auditorías técnicas se aplican para conocer si los procedimientos técnicos de fabricación y los procedimientos normalizados de operación (PON's) son efectivos y cumplen los requisitos de la norma tomada como referencia.

- **Auditoría Gerencial.**

Las auditorías gerenciales están planeadas por la alta Dirección de la empresa y compran la efectividad del Sistema de Calidad e incluye las actividades del responsable de calidad.

- **Auditoría de Seguimiento.**

Las auditorías de seguimiento se efectúan para verificar si las acciones correctivas se implantaron y si éstas eliminaron la deficiencia detectada. Esta auditoría la efectúa un organismo de certificación para verificar que se mantiene el Sistema de Calidad y así obtener una prórroga de la certificación. Es deseable que se lleve a cabo en los quince días siguientes como máximo a la fecha de terminación de las acciones correctivas.

- **Auditoría de Punto Profundo.**

La auditoría de punto profundo propiamente dicho es la selección predeterminada de un área o producto relativamente débil para efectuar una auditoría de sistemas, además de la auditoría técnica, para constatar si hay una implantación incompleta del Sistema de Calidad.

Aunque cada uno de los distintos tipos de auditoría poseen diferente contenido, todas ellas presentan ciertos rasgos comunes:

- Están autorizadas. Si la auditoría es interna, todas están claramente autorizadas por los directivos responsables, si la auditoría es externa, la autorización viene dada por acuerdo entre las partes.
- Todos los tipos de auditoría consisten en un estudio de las circunstancias reales referidas a un patrón establecido.

- El estudio es realizado por personas especializadas e independientes, es decir, no responsables directos de las actividades objeto de auditoría.
- La auditoría se programa por adelantado, y no como consecuencia de la producción de un cambio en la situación.
- La auditoría es programada y realizada con el conocimiento y participación de aquellos cuyo trabajo va a ser objeto de verificación.
- Los datos surgidos de la auditoría son discutidos antes de llevar el informe al nivel superior de Dirección.
- Los resultados y recomendaciones son examinados en los niveles superiores de Dirección, estableciendo normas de seguimiento que garanticen el cumplimiento de las medidas adoptadas.

1.3. FASES DE LA AUDITORIA

Para la implantación de programas de auditorías de calidad deben ser cubiertas ciertas etapas básicas de ejecución, para no incurrir en ejecuciones equivocadas y que son convenientes de realizar para efectuar en forma eficaz la auditoría.

1.3.1. Preparación.

En esta etapa se tiene o establece un plan de auditorías para identificar, en el caso de auditorías internas, las áreas que serán auditadas dentro de la organización, si son auditorías externas, se deben identificar los proveedores de bienes y servicios sujetos a auditorías.

El plan de la auditoría debe ser revisado y aprobado por el responsable del área designado para la implantación de auditorías y por el Director General de la organización o su designado. Dicho plan debe ser actualizado cada vez que las auditorías sean efectuadas o cuando sea requerido por modificaciones, e

implementado tan pronto como sea posible, la frecuencia debe ser claramente definida y reflejarse en el plan de auditorías.

La frecuencia de auditorías se basa en los siguientes aspectos:

- Requisitos del Sistema de Calidad.
- Requisitos contractuales.
- Por el número y severidad de las desviaciones detectadas durante auditorías previas.

El auditor debe tener bien claro cuál es el objetivo de la auditoría, es decir, qué se pretende verificar durante su realización, ya sea interna o externa. En primera instancia se debe definir cuáles son las áreas que estarán sujetas a auditoría, y posteriormente cuáles son los criterios o políticas, procedimientos o instructivos, y entre otros los requisitos contractuales que habrán de verificarse.

Debe estar claramente definido, por el objetivo de las auditorías, cuáles son los documentos en que se habrá de apoyar el auditor para la preparación de la auditoría: tales documentos pueden ser el Manual de Aseguramiento de Calidad, procedimientos, instructivos, especificaciones, requisitos contractuales, etc.

El número de integrantes y las características del grupo auditor, dependen de la extensión e importancia del área o proveedor de bienes o servicios a auditar y del número de personas disponibles como auditores. El grupo se compone generalmente de dos o más personas y una de ellas tendrá la responsabilidad y función de ser el jefe de grupo o "Auditor Líder". El auditor líder debe asignar las áreas y actividades específicas que habrán de cubrir los integrantes del grupo auditor para evitar confusiones durante el desarrollo de la auditoría.

El auditor líder se asegurará de que, además de contar con los procedimientos o listas de verificación específicos para soportar debidamente la realización de la auditoría, los auditores conozcan y manejen todos los requisitos contractuales y la documentación generada como consecuencia de

auditorías anteriores, e igualmente que conozcan y estén familiarizados con los procesos de fabricación o servicios. Consecuentemente, el auditor líder es responsable de recopilar toda la información suministrada por los demás auditores y por él mismo para identificar y señalar las desviaciones, preparar y emitir el informe de auditoría y coordinar el seguimiento de las desviaciones para preparar el cierre de auditoría

Las organizaciones afectadas por la auditoría son avisadas y confirmadas en cuanto a la fecha, objetivo, programa de trabajo y nombre del auditor líder e integrantes, vía telefónica inicialmente y confirmada por fax, oficio u otro medio escrito. Se debe preparar una agenda o plan de trabajo para especificar fecha y hora, de su inicio hasta su cierre, áreas que serán auditadas, las actividades que serán realizadas y los responsables de la coordinación de cada una de las actividades a realizar.

Se deben elaborar listas de verificación, las cuales servirán como una herramienta para facilitar la investigación durante la realización de la auditoría. Tales documentos permiten cubrir el alcance y el objetivo de la auditoría, así como mantener el ritmo y orden de trabajo. Las listas de verificación facilitan a los auditores de poca experiencia una investigación más profunda, permiten organizar más fácilmente las desviaciones encontradas en cada área o concepto auditado y permiten al auditor líder definir más fácilmente las áreas de trabajo de cada integrante del grupo auditor.

Las preguntas que se plasman en las listas de verificación deben ser objetivas y tendientes a la verificación de evidencias objetivas. Cada pregunta que sea formulada debe estar apoyada por un documento de referencia, tales como requisitos contractuales, manual de aseguramiento de calidad, procedimientos y especificaciones.

Las listas de verificación deben contener como mínimo lo siguiente:

- a) Nombre de la dependencia o empresa auditada.
- b) Nombre del área específica que será auditada.
- c) Personal contactado.
- d) Referencias de apoyo.

- e) Preguntas (conceptos de interés).
- f) Sección para indicar si cumple o no, o no es aplicable, el concepto que se está auditando y otra para las observaciones.

Conceptualmente estas listas de verificación para auditoría deben ser preparadas para cada actividad del Sistema de Calidad o producto que vaya a ser auditado, deben incluir todas las características a ser evaluadas, redactando cada pregunta de manera que una respuesta "SI" signifique cumplimiento y una "NO" signifique incumplimiento, y además deben contener el espacio necesario para el registro apropiado de la evidencia objetiva correspondiente. Estas listas proporcionan al auditor la oportunidad de resumir y sistematizar las observaciones de lo encontrado individualmente para facilitar conclusiones.

El uso de listas de verificación cuidadosamente preparadas para la auditoría ofrecen muchas ventajas:

- Despersonaliza la entrevista con el auditado; esto hace más profesional el tipo de trabajo realizado.
- Mejora la administración del tiempo de auditoría.
- Proporciona uniformidad al proceso de auditoría.

1.3.2. Realización.

La realización de la auditoría puede dividirse en cuatro fases fundamentales:

- a) Reunión previa de auditoría.
- b) Realización de la auditoría.
- c) Reunión privada entre auditores.
- d) Reunión posterior de auditoría.

Se solicitará a la empresa auditada la firma de conocimiento sobre las desviaciones detectadas. Se solicitará a la empresa un plan de acciones correctivas para cada una de las desviaciones detectadas y, de ser posible, se fijará la fecha de su conclusión durante esta reunión. Se informará a la empresa auditada sobre cuándo recibirá el reporte detallado de la auditoría; normalmente esto no debe exceder de 15 días.

1.3.3. Emisión del Informe.

Los auditores tienen la responsabilidad de la elaboración del informe de auditoría, las condiciones reportadas deberán estar descritas en forma tal y como fueron detectadas las desviaciones y las observaciones hechas. El informe debe ser distribuido a la organización o área auditada y contendrá como mínimo la siguiente información:

- a) Número de auditoría, para su control específico.
- b) Nombre de la empresa o área auditada.
- c) Personal contactado y puesto dentro de la empresa.
- d) Nombre de los integrantes del grupo auditor.
- e) Objetivo de la Auditoría.
- f) Alcance de la Auditoría (áreas o conceptos cubiertos).
- g) Documentos de referencia.
- h) Dirección y teléfono.
- i) Fecha de su realización.
- j) Resumen de la auditoría (haciendo una breve descripción del estado y efectividad de la implantación del sistema).
- k) Desviaciones (incluir las desviaciones que se presentaron en la reunión final de la auditoría).
- l) Conclusiones (hacer un resumen de los acuerdos tomados y definir el grado de implantación del sistema de calidad del proveedor de bienes y servicios o de la dependencia auditada).
- m) Preparado por: (esta es una sección para indicar nombre y título de quien ha emitido el informe).

n) Aprobado por: (esta es una sección para indicar nombre y título de quien ha aprobado el informe)

Normalmente el informe es emitido por medio de un memorandum o una carta u oficio en caso de auditorías externas.

1.3.A. Seguimiento.

Posteriormente, el seguimiento que se le da a la auditoría tiene como finalidad evaluar, comunicar y efectuar el cierre de las desviaciones que fueron detectadas durante la auditoría y en que se pueden identificar en dos aspectos relevantes:

- **Responsabilidad de la empresa auditada.**

Revisar e investigar las condiciones que motivaron las desviaciones, para determinar y programar la acción correctiva, incluyendo las acciones que sean necesarias para prevenir su recurrencia.

- **Responsabilidad de la organización auditora.**

De acuerdo a lo programado, se deberá efectuar un seguimiento para:

- a) Obtener por escrito respuesta al informe de la auditoría.
- b) Evaluar lo adecuado de la información proporcionada.
- c) Asegurar que cada una de las desviaciones detectadas son identificadas para la programación de las acciones correctivas.
- d) Confirmar que la acción correctiva es concluida de acuerdo a lo programado.
- e) Emitir el informe final de cierre de la auditoría, la acción de seguimiento para el cierre de la auditoría deberá concluirse a través de comunicaciones escritas, actas o minutos.

2. LA INDUSTRIA FARMACEUTICA DENTRO DEL MARCO DE LA CALIDAD.

La calidad en su concepción general se refiere a los términos del grado de cumplimiento de especificaciones explícitas e implícitas de los clientes, es claro que toda empresa debe crear y mantener una política de calidad concisa que posna como base la razón esencial del porqué de la importancia de mantener la mayor calidad en un entorno de un Sistema de Calidad. La industria Farmacéutica a diferencia de otras industrias, al perseguir la obtención de un producto en particular destinado al restablecimiento de la salud o prevención de enfermedades, involucra necesariamente la adhesión a los más altos estándares de calidad, que no pongan en riesgo la salud del consumidor y que aseguren que dicho producto cumple con los requerimientos para el cual fue diseñado. Por consiguiente existen posibles fuentes en la variación de la calidad a causa del incremento de la complejidad de modernos procesos de fabricación surgidos de una variedad de medicamentos y formas de dosificación únicos con complejas responsabilidades éticas, legales y económicas, induciendo a la concentración de responsabilidades del personal que participa en el desarrollo, fabricación, control y comercialización de productos de calidad (7).

La calidad de los productos farmacéuticos es el resultado del minucioso cumplimiento de procedimientos escritos para realizar todas las operaciones que conducen a la elaboración de medicamentos para asegurar la inocuidad y eficacia terapéutica de los productos, resultando con ello que la industria sea un sector vital del ciclo de la asistencia de la salud (8). Con este fin, ha sido necesario que todo establecimiento dedicado a la elaboración de medicamentos adopte plenamente una cultura de Control Total de la Calidad, que pueda regir como un esfuerzo organizado dentro de todo el establecimiento con miras a diseñar, producir, mantener y asegurar la calidad especificada en cada unidad de producto que se distribuye. En este esfuerzo no sólo se establecen especificaciones para la aceptación del producto, sino que también se deben proveer procedimientos y metodos para lograr la conformidad con tales especificaciones.

El control total de la calidad llevado a la práctica, representa un objetivo del Sistema de Calidad que puede optimizar los recursos para incrementar la productividad y los rendimientos bajo procedimientos bien establecidos y claros para toda la empresa.

2.1. EL SISTEMA DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

Como consecuencia de los antecedentes evolutivos que han permitido el mantenimiento del sector productivo farmacéutico en un ambiente de competitividad global, se han establecido desde tiempo atrás, las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's), que representan un Sistema de Calidad que tiene el objetivo de obtener medicamentos que satisfagan las características de diseño adecuadas para su uso. La importancia de este documento es de magnitud tal que ha sido definido como un conjunto de normas que garantizan la calidad del producto, haciéndose hincapié fundamentalmente en la documentación concerniente a todas las etapas inherentes que afecten la calidad de los medicamentos (9)

Tradicionalmente la Industria Farmacéutica ha asimilado la cultura del control de la calidad orientada al producto y al control, dependiendo de la inspección y el análisis sujetos a las BPF's y al registro del proceso del producto. En este contexto, la calidad es obtenida cuando el producto cumple con la documentación y especificaciones farmacopeicas y cuando es un producto acorde a BPF's, éstas generan la calidad del producto, seguridad y eficacia, pero no involucran la calidad del servicio o la buena dirección de la empresa.

Ya que la calidad es medida por el número de rechazos, quejas y reprocesos, se ha hecho necesario asignar políticas y roles independientes a los departamentos de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad y a sus correspondientes programas para mantener el ciclo de la calidad del producto (10). De este modo, las BPF's conducen a los establecimientos farmacéuticos a implementar políticas acordes a los planes de calidad que tienen el objetivo del aseguramiento de la calidad, el cual es realmente obtenido por la implementación de series apropiadas de medidas preestablecidas y sistemáticas destinadas a asegurar que la calidad requerida será obtenida. Esta serie de medidas representa el Sistema de Calidad y que debe ser trabajado sobre datos científicos y técnicos concernientes a los medicamentos. Este sistema debe ser adaptado a las condiciones de producción de cada establecimiento y así constituir reglas internas que sean implementadas en acuerdo con los principios de las BPF's (11)

En la figura 2 se muestra el Sistema de Calidad de un establecimiento farmacéutico para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas (12); este sistema puede variar en detalles pero no en principios de compañía a compañía, y puede depender de la naturaleza de las instalaciones de fabricación y del tipo de forma de dosificación a producir.

Las directrices señaladas por BPF's son consideradas como ordenamientos o mandatos que deben cubrirse en su totalidad para la obtención de insumos para la salud adecuados para su uso y para la correcta adherencia a la legislación sanitaria vigente (5).

A saber, tales ordenamientos son los siguientes:

- Escribir procedimientos de trabajo.
- Cumplir con los procedimientos escritos.
- Documentar el trabajo realizado
- Garantizar la validez del trabajo a realizar.
- Diseñar y construir ambientes y equipos de trabajo adecuados.
- Mantener los ambientes y equipos en correcto funcionamiento.
- Ser competente en su trabajo (educación, experiencia y entrenamiento).
- Trabajar limpiamente.
- Garantizar la calidad por medio de controles.
- Verificar el cumplimiento por medio de auditorias.

Los ordenamientos anteriores en su conjunto son vigilados por un programa de aseguramiento de la calidad, que además de tener dentro de sus actividades aquellas asociadas a los estudios de mercadotecnia, desarrollo del producto, relación con proveedores, producción, inspección y pruebas y servicio al cliente, también se desarrollan actividades clave que varían según la complejidad del establecimiento y del proceso, y fundamentalmente según los requerimientos de la autoridad de control regulatorio basadas en la legislación desarrollada y en las distintas normas aplicables (10, 13)

SEGUIMIENTO DEL SISTEMA DE CALIDAD PARA SOLIDOS

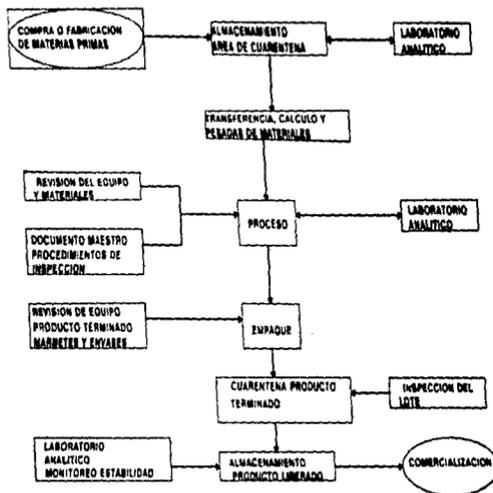


Fig. 2. Sistema de Calidad para la fabricación de formas farmacéuticas orales.

Dichas actividades comprenden a las siguientes:

- Mejorar la calidad de los productos
- Asegurar que todos los procesos de fabricación son robustos, usando técnicas de control de procesos.
- Preparación de estudios de validación de procesos y de limpieza.
- Validación de software.
- Estudios de validación de métodos analíticos.
- Participación en el diseño de instalaciones.
- Establecimiento de estándares de aceptación mundial vía calificación.
- Interpretación de BPF's.
- Entrenamiento de personal
- Certificación y validación de proveedores.
- Conducción de auditorías usando estándares mundiales (ISO 9000) más allá de los especificados en BPF's.
- Revisión y aprobación de procedimientos normalizados de operación (PON's) y protocolos de validación para BPF's y para Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL's).

Las especificaciones indicadas por BPF's para las características de un sistema de aseguramiento de la calidad representan la parte medular para asegurar la calidad total del producto, apoyándose de manera importante en la documentación y procedimientos generales para la mejora continua del sistema de calidad, y por lo tanto para la disminución de desviaciones posibles y así tomar las medidas correctivas pertinentes.

2.2. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS NORMALIZADOS (PON's).

Los establecimientos farmacéuticos deben contar con documentos y procedimientos generales que constituyan un instrumento de ayuda esencial en la rastreabilidad de la variabilidad de los procesos (9). La documentación existente contempla a los permisos otorgados por la autoridad competente, planos,

expedientes, Manual de Aseguramiento de la Calidad, bitácoras de trabajo, registros y órdenes muestras entre otros. Desde un punto de vista operativo, los procedimientos normalizados de operación (PONs) constituyen una manera metódica y sistemática de establecer políticas y sistemas estandarizados para realizar tareas y operaciones relacionadas a todas las áreas del establecimiento (14). Los PONs describen la forma en que deben realizarse las actividades relacionadas con la calidad del producto y por lo tanto se tendrá una serie de procedimientos específicos para cada actividad, teniendo en común los siguientes puntos:

- a) Identificación: Título y número.
- b) Alcance.
- c) Políticas/procedimiento.
- d) Aprobación: Fecha y firmas.

Las actuales BPFs ponen mucho énfasis en procedimientos escritos, constituyen un medio para satisfacer requerimientos regulatorios y son parte integral, junto a la documentación general, de las inspecciones de autoridades de control nacionales e internacionales. Sin la documentación apropiada es difícil demostrar que los métodos y controles usados para la producción sean equivalentes a los propuestos para el proceso. Los PONs son considerados como el soporte de la documentación general, como son registros de laboratorio, protocolos de validación o funciones específicas de Control de calidad y que facilitan el proceso de revisión por parte de autoridades de control (15).

2.3. AUDITORIAS DE CALIDAD EN LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS.

Las auditorías de calidad juegan un papel importante en la evaluación del cumplimiento con procedimientos definidos especificados por BPFs. Tradicionalmente, la Industria Farmacéutica desarrolla auditorías de calidad de cada instalación de la producción, usualmente en una base anual. Estas auditorías son destinadas principalmente a la evaluación de la validez de los procedimientos y para monitorear el cumplimiento de los mismos. Para que las auditorías de calidad sean cuantificables se

cuenta con un sistema de clasificación de desviaciones de acuerdo a su significancia, esto asegura que las más serias deficiencias reciben prioridad en un programa de acciones correctivas. En la tabla II se muestran los tipos de desviaciones que pueden ser encontrados en una auditoría de operaciones farmacéuticas de un Sistema de Calidad acorde a BPF's

Como se ha mencionado con anterioridad, la auditoría de calidad asegura la conformidad a los sistemas internos de calidad de una empresa, sin embargo también contribuyen al cumplimiento con las regulaciones federales llevadas a cabo por el estado. Las autoridades de control regulatorio de cada país esperan que los establecimientos dedicados a la producción de medicamentos cumplan con la legislación aplicable vigente, además de utilizar, en la revisión de tal cumplimiento, programas, guías de inspección técnicas y manuales de políticas de cumplimiento de varias operaciones farmacéuticas.

Dado que las exigencias universalmente reconocidas para la implementación y mantenimiento de sistemas de calidad requiere que estos sean revisados y corregidos por auditorías de calidad como una función del aseguramiento, es necesario analizar los elementos más importantes de un sistema de calidad tipo BPF's. Estos elementos deben cubrir completamente todas las unidades del establecimiento farmacéutico involucradas en la obtención, fabricación, empaque, almacenamiento, distribución y control de materias primas, intermedias y producto terminado, incluyendo también dentro del sistema a los proveedores de tecnología de fabricación, procesamiento y servicios de empaque para la empresa.

2.3.1. Elementos de consideración para auditorías sobre un Sistema de Calidad de BPF's.

Los elementos del sistema pueden ser definidos de dos formas; la primera consiste en delinear funciones de operación en base a los principios de las buenas prácticas, lo cual es característico en las auditorías llevadas a cabo por las autoridades regulatorias nacionales e internacionales de control; la segunda consiste en el desarrollo de manuales de lineamientos o guías de operación y control, basados también en fundamentos generales de buenas prácticas como común denominador para todos los elementos y funciones operacionales del sistema, para luego determinar las diferencias permisibles de la aplicación de dichos fundamentos del sistema. Dichos manuales son utilizados día con día en las

CRITICA	<ul style="list-style-type: none"> • CONTAMINACION CRUZADA DE MATERIALES O PRODUCTO • ETIQUETADO INCORRECTO • INGREDIENTES ACTIVOS FUERA DE ESPECIFICACIONES • PRODUCTO FABRICADO DE ACUERDO A PROCEDIMIENTOS OBSOLETOS O NO APROBADOS • PRODUCTOS ESTERILES ABIERTOS LOCALIZADOS EN AREAS NO ASEPTICAS • OPERADORES NO CAPACITADOS, TRABAJANDO EN AREAS DE LLENADO • AGUA PURIFICADA O SISTEMAS API/CONTAMINADOS
MAYOR	<ul style="list-style-type: none"> • EQUIPO NO CALIBRADO O FUERA DE CALIBRACION • SEGREGACION INADECUADA DE COMPONENTES EN CUARENTENA • INADECUADA EVALUACION DEL PROCESO DE PRODUCCION FUERA DE NIVELES DE ACCION • DESVIACIONES DEL PROCESO NO DOCUMENTADAS CORRECTAMENTE O MAL INVESTIGADAS • OPERADOR NO CAPACITADO O NO FAMILIARIZADO CON PNO's • MANTENIMIENTO PREVENTIVO EN UN SISTEMA CRITICO DE AGUA NO DIRIGIDO ACORDE AL PROGRAMA • FALTA DE PNO's PARA LA LIMPIEZA DE EQUIPO • AUDITORIAS DE PROVEEDOR NO DIRIGIDAS
MENOR	<ul style="list-style-type: none"> • FALLAS PARA COMPLETAR TODO EL REGISTRO DEL LOTE PARA ENTRADAS AL ALMACEN SIN UN PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA ACORDE AL PROGRAMA • FRACTURAS SOBRE SUPERFICIES DE LOS MUROS DE LAS AREAS • FALLAS PARA CORREGIR ERRORES DE DOCUMENTACION APROPIADAMENTE • UNIFORMES DE OPERARIOS IMPROPIAMENTE USADOS • REVISION DE PNO's ATRASADOS • CINTAS ADHESIVAS USADAS EN EQUIPO DE FABRICACION • SOLUCIONES AMORTIGUADORAS ABSOLETAS

Tabla II. Clasificación de desviaciones encontradas en procesos de operación farmacéuticos.

actividades del aseguramiento de calidad llevado a cabo por las auditorías que, bajo principios generales, son una buena práctica definida en BPF's, a través de las funciones operacionales (17).

Los fundamentos de BPF's a considerados dentro del sistema pueden ser clasificados en seis categorías:

- **Estándares**

Son aquellos parámetros relacionados a la conducción y control de una operación. En términos farmacéuticos un documento maestro y un registro de control son compilaciones de estándares de operación y control, los cuales constituyen el diseño y la descripción del proceso. Cualquier cambio en el documento maestro requiere cambios en otros elementos; el procedimiento para efectuar los cambios es sujeto a auditoría. Los más importantes estándares de operación y control, como son especificaciones del producto, niveles de control de acción, niveles de acción de operación y mantenimiento generales, componen un sistema cuyo objetivo es detectar las posibles fallas en una operación farmacéutica.

- **Procedimientos e instrucciones**

Los procedimientos asociados al producto, pueden tener carácter de estándar cuando son parte del documento maestro y son aplicables a un producto específico. Sin embargo, muchos procedimientos son de naturaleza general y pueden estar orientados hacia la gerencia, como es el plan de calidad, o hacia el control de las operaciones, como son la limpieza de equipo y fabricación. Las auditorías, tanto externas como internas, requieren vitalmente de esta documentación para verificar si existe el tránsito adecuado de las instrucciones entre operadores y supervisores en la línea de fabricación.

- **Metodos**

En los métodos se agrupan los principios y prácticas concernientes a la conducción de operaciones ya sea de almacenamiento, manejo, transporte, procesamiento, empaque, cuarentena o segregación, seguridad ambiental, control de calidad, liberación de materiales, áreas y lotes de fabricación.

- **Instalaciones**

Las instalaciones relacionan los principios y prácticas inherentes al diseño, estructura, equipo, operación y mantenimiento de áreas, construcción, así como máquinas-equipos de un establecimiento farmacéutico.

- **Controles**

Adicionalmente a las especificaciones del producto, las acciones del control que forman parte del sistema son la liberación y procedimientos de aceptación, notificación de niveles de acción, metodologías de análisis, muestreo e inspección, etiquetado, empaque, retención de registros, materiales y proveedores aprobados, datos de estabilidad y manipulación correcta.

- **Personal**

Este elemento es de mayor interés para la dirección, puesto que se definen las responsabilidades de las tareas asignadas a cada unidad. En la industria farmacéutica los lineamientos o manuales que debe seguir el personal impactan directamente en el sistema completo del control de calidad. Los manuales o procedimientos pertinentes que figuran en el contexto de BPF's son la calificación de personal, calificación física, programas de entrenamiento y las responsabilidades y autoridad del personal.

El proceso de auditoría de los elementos del Sistema de Calidad conforme a BPF's requiere una programación en determinado lapso de tiempo, que deberá ser definido dependiendo de la complejidad del sistema y de los elementos que influyan de manera importante en la obtención de un medicamento, en base a su forma farmacéutica y sus procesos. Los programas de auditoría, aun cuando son realizados para el cumplimiento de requerimientos regulatorios, deben cubrir la revisión de protocolos de validación, resultados de estudios de calificación interlaboratorio y el estatus de la transferencia tecnológica del proceso de fabricación desde la fase de desarrollo a escala comercial (18).

3. ELEMENTOS DE CONSIDERACION EN LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS INYECTABLES.

Las formas farmacéuticas inyectables son productos estériles libres de microorganismos viables, que son inyectados a través de la piel o membranas mucosas en los compartimientos internos del cuerpo. Todos los componentes y procesos involucrados en la preparación de estos productos son seleccionados y diseñados para eliminar de la mejor manera todo tipo de contaminación física, química y de origen microbiológico (7).

Los productos inyectables se clasifican en:

- Soluciones inyectables
- Productos solubles secos listos para combinar con un disolvente
- Suspensiones inyectables
- Productos insolubles secos listos para combinar con un vehículo
- Emulsiones

Los productos anteriormente mencionados pueden administrarse por vías intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intrarraquídea, intraarticular, intraespinal e intrasinovial. Un requisito fundamental de todo preparado para inyección es que sea de calidad y que ofrezca seguridad al paciente. Puede considerarse que la preparación de este tipo de productos abarca los cuatro aspectos generales siguientes:

- a) Búsqueda y selección de los componentes.
- b) Instalaciones y procedimientos para la producción.
- c) Control de calidad.
- d) Envasado y rotulado.

Los componentes del producto que se deben buscar comprenden vehículos, solutos, recipientes y cerrres. Los pasos que constituyen la producción incluyen mantenimiento de instalaciones y equipo,

preparación y control de ambiente, limpieza de los recipientes y equipos, preparación del producto, filtrado de la solución, llenado de los recipientes con el producto, cierre de los recipientes y esterilización de los productos. El control de calidad comprende la evaluación de los componentes, la validación de equipos y procesos, la determinación de que la producción se ha realizado dentro de los requisitos preescritos y la realización de pruebas de evaluación necesarias con el producto terminado. El área final de envasado y rotulado comprende todos los procesos necesarios para la identificación del producto terminado y envasarlo de modo que esté debidamente preparado para su venta y expendirse al usuario (8).

La apirogenividad, ausencia de partículas y estenidad son características esenciales de los productos inyectables. Por lo que las instalaciones para la producción y todos los procedimientos que se emplean deben ajustarse a la normatividad adecuada mínima de BPF's para lograr el objetivo de calidad.

En términos generales, la fabricación de inyectables en establecimientos puede realizarse mediante un proceso aséptico o mediante una esterilización terminal de producto a granel, dependiendo de las características del activo y de otros componentes de la preparación (19). En la figura 3 se muestra un diagrama general de un diagrama de flujo para la preparación de productos estériles. El control realizado a cada una de las áreas y superficies del proceso, posee la condición crítica cuando los productos esterilizados, contenedores y cierres entran en contacto con el ambiente. El protocolo de validación de áreas asepticas comprende la documentación que demuestre que cada una de estas áreas y superficies no representan un riesgo de contaminación al producto final.

La complejidad de las instalaciones se determina por la tecnología empleada, de la fabricación de inyectables pequeño o gran volumen y por lo tanto de los servicios anexos a las instalaciones de fabricación. Durante estos procesos de fabricación, el empleo de programas de monitoreo ambiental proveen una evaluación de la limpieza microbiológica general, que en cierta medida no aseguran la estenidad del producto, pero proporcionan un medio eficaz para identificar el tipo de población microbiológica presente en el ambiente y superficies que están en contacto con el proceso (20).

FABRICACION DE PRODUCTOS INYECTABLES

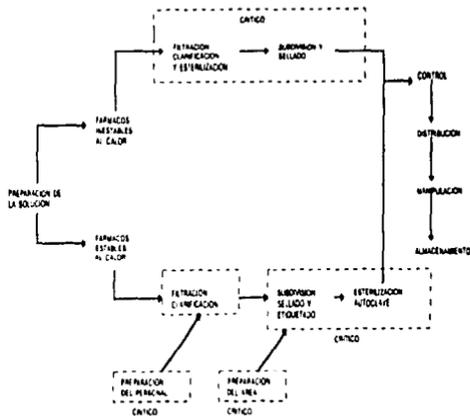


Fig. 3. Diagrama para la fabricación de productos inyectables.

En las áreas críticas se requiere un suministro de aire clase 100 obtenido a través de filtros HEPA capaces de mantener una eficiencia del 99.997% y bajo presión positiva. Las áreas críticas de llenado, lavado de material, filtración, esterilización y preparación del personal están sometidas a un programa de sanitización que cumple las disposiciones establecidas por BPF's para cuartos limpios (21.22)

Varias instalaciones cuentan con campanas de protección biológica con flujo laminar, reduciendo al mínimo la turbulencia que pudiera generarse en el área de trabajo. Existen también áreas grandes con bancos de aire de flujo laminar que son dispuestas cerca de las máquinas de llenado para reducir al mínimo el movimiento por parte del operario y disminuir el riesgo de contaminación. Algunos trabajos en la materia han establecido al personal como el principal portador de material particular viable y no viable que pueden contaminar las preparaciones estériles, por lo que la selección del personal es el paso más importante de los programas de control ambiental (23). A causa de que las operaciones en áreas asépticas son críticas, solamente los individuos que cumplen los requerimientos especiales son autorizados para trabajar en estos ambientes. La selección del personal se basa en cuatro factores:

- a) Requerimientos físicos
- b) Cualidades de destreza
- c) Trabajo desarrollado y
- d) Características fisiológicas.

En el manejo de contenedores y tapones se siguen procedimientos escritos que puedan remover efectivamente material particulado a través de ciclos de lavado. El manejo impropio de estos componentes es una gran fuente de contaminación por partículas, requiriéndose estrictos controles que no permitan la producción de pelusa, polvo, fibras, películas químicas y otros materiales provenientes de fuentes como de la atmósfera, cartones, procesos de elaboración y manos humanas. Los recipientes y cierres que han sido lavados son protegidos por un ambiente de flujo laminar y se cubren con cajas de acero inoxidable una vez que han sido esterilizados con calor seco (7.21).

Cuando los preparados inyectables son estables al calor éstos pueden ser esterilizados terminalmente por autoclave, para lo cual es necesario que las condiciones de esterilización sean controladas por indicadores químicos o biológicos. La mayoría de las soluciones termolábiles pueden esterilizarse mediante una filtración que retenga bacterias, y a partir de este paso en adelante, todas las operaciones deben realizarse en condiciones asepticas para que el filtrado no se contamine; de igual forma, las soluciones estables al calor pueden ser filtradas a fin de eliminar material particulado. Respecto a los medios filtrantes, existen varios tipos de acuerdo a las necesidades del proceso y al equipo disponible. Los filtros de tipo profundo están hechos de asbesto, vidrio molido o porcelana no vidriada, y son utilizados para clarificar la solución. Los filtros tamizadores hechos de esteres de celulosa, policarbonato, polímeros sintéticos y microfibrilados son considerados filtros esterilizantes y pueden ser desmontables en cartuchos de acero inoxidable, como es el caso de los filtros de cartucho. La selección de los filtros depende de la compatibilidad del filtro con los componentes de la fórmula del preparado. Algunos conservadores del preparado comúnmente no son compatibles con algunos medios filtrantes. Estos compuestos disminuyen la vida útil del filtro o son adsorbidos en el mismo y como consecuencia afectan la calidad del filtrado resultante. Varios trabajos han sido realizados para evaluar la integridad de filtros a través de métodos de difusión, punto de burbuja, forward-flow y pressure-hold (24,25). Después de la filtración, la solución inyectable debe ser protegida de la contaminación ambiental hasta que se coloque en el contenedor para ser sellada posteriormente. Esta operación de llenado aseptico representa una fase de procesamiento que requiere toda la atención posible y ajustada a BPF's para asegurar la esterilidad del producto, es decir, es preciso mantener el control del manejo de ingredientes de la fórmula, componentes de empaque, instalaciones y personal, y asimismo deben mantenerse procedimientos escritos en PON's que demuestren la efectividad del proceso.

3.1. LLENADO ASEPTICO DE PREPARADOS INYECTABLES

3.1.1. Control de componentes.

La disposición de ingredientes libres de la presencia de microorganismos es fundamental para su selección en el proceso de fabricación aseptica. Cuando algunos materiales poseen una biocarga

considerable puede utilizarse la esterilización, por calor seco o por óxido de etileno en el caso de sustancias sólidas, para la eliminación de microorganismos y prúgenos. La presencia de prúgenos en productos inyectables puede deberse a tres fuentes: al vehiculo usado como solvente (generalmente agua); al recipiente que entra en contacto con la solución en la preparación (empaque, almacenamiento o administración), o a las materias primas usadas para la preparación de la solución. Es necesario contar con procedimientos de desprúgenización, como calor seco, oxidación, filtración, desalación o enjuague con agua estéril para asegurar un producto final libre de prúgenos.

El control de solventes para la preparación de inyectables reviste una importante consideración. El solvente más ampliamente utilizado para estas formas de dosificación es el agua para inyección (API) y agua bacteriológica para inyección (ABPI), para la fabricación de parenterales unidos que no excedan 1000 ml y para unidades múltiples no mayores de 30 ml, respectivamente (21).

Los solventes no acuosos son también utilizados para formular inyectables con activos hidrofóbicos y son seleccionados cuidadosamente para evitar cualquier efecto adverso en la compatibilidad con los demás ingredientes de la fórmula, ejemplos de éstos son polietilenglicol, propilenglicol y otros miscibles con agua, como dimetilacetamida, dioxanos, butilenglicol, glicina y alcohol etílico entre otros (7).

Otros componentes de la formulación de inyectables se muestran en la Tabla III. Su función está condicionada a su compatibilidad con los demás componentes de la fórmula para no contribuir con una posible contaminación microbiana que pueda afectar el procesamiento aséptico. La cristalización aséptica, esterilización por calor seco o por óxido de etileno son operaciones ampliamente usadas en la preparación de los componentes químicos para ser utilizados en la fabricación de inyectables.

Los componentes del empaque constituyen otro factor importante, ya que ellos pueden contribuir a la presencia de material particulado en el producto final. Las ampollas y frascos viales tradicionalmente de vidrio y los cierres de goma de caucho están íntimamente en contacto con el producto y pueden

<p>1) CONSERVADORES ANTIMICROBIANOS</p> <p>ALCOHOL BENZILICO BUTIL PARABENO FENOL PROPILO PARABENO METIL PARABENO</p>	<p>5) SUSTANCIAS MODIFICADORAS DE LA TONICIDAD</p> <p>GLICERINA LACTOSA MANITOL SORBITOL</p>
<p>2) SOLUBILIZANTES, HUMECTANTES, EMULSIFICANTES</p> <p>DIMETILACETAMIDA FOSFOLIPIDOS DE HUEVO LACTATO DE ETILO OLICERINA TWEEN 80 TEOFILINA</p>	<p>6) AGENTES SUSPENSORES</p> <p>METIL CELULOZA POLIETILENGLICOL 4000</p>
<p>3) AMORTIGUADORES</p> <p>ACIDO CITRICO ACIDO LACTICO ACIDO MALEICO FOSFATO MONO Y DIBASICO ACETATO DE SODIO</p>	<p>7) ANESTESICOS LOCALES</p> <p>CLORHIDRATO DE PROCAINA ALCOHOL BENZILICO LIDOCAINA</p>
<p>4) AGENTES QUELANTES</p> <p>EDTA</p>	<p>8) ESTABILIZANTES</p> <p>CREATININA GLICINA NIACINAMIDA CAPRILATO DE SODIO</p>

Tabla III. Sustancias usadas para la preparación de inyectables.

generar alteraciones químicas o físicas en él. Para disminuir esta posibilidad se requiere cierta clase de vidrio para cada producto que es destinado a administrarse parenteralmente y que no reaccione con el mismo, ya sea durante el tiempo de almacenamiento o en el momento de prepararse la solución para su administración.

Por otro lado, los tapones de goma son usados para sellar las aberturas de filtros de cartucho, viales o frascos ampulados, generando un material blando y elástico que permite la entrada de una aguja hipodérmica sin pérdida de la integridad del sello del contenedor. Estos tapones están compuestos de goma natural de caucho y de polímeros sintéticos e idealmente deben ser completamente no reactivos con el producto, sin embargo, estos tapones sufren de problemas de incompatibilidad parecidos a los contenedores de vidrio, como son el arrastre de ingredientes de la superficie por parte del vehículo y problemas de adsorción con el producto con que tiene contacto. Estos componentes son sometidos a exhaustivos lavados, con choques térmicos de agua para inyección fría y vapor, y cuando el proceso lo permite, con soluciones fluoradas para eliminar material particulado adhiriendo en la superficie como sucede en los recipientes de vidrio (7,8).

3.1.2. Proceso de llenado.

Todo el equipo y materiales utilizados para el envasado del producto en su contenedor final son limpiados de acuerdo a los requerimientos de las especificaciones, y son ensamblados en un ambiente limpio clase 100, esterilizados y desprogenizados, entendiéndose que todo el equipo a utilizar para el llenado, al igual que los suministros introducidos, deben ser estériles. Las áreas de llenado deben contar con líneas de acceso de materiales, que deben protegerse con envolturas ajustadas a estos.

El diseño de las instalaciones debe permitir un control de limpieza para cada paso realizado, manteniendo un acceso restringido a personal capacitado, con un mínimo de movimiento y con funciones plenamente especificadas en los PON's de trabajo (8).

Llenado con preparaciones líquidas.

La preparación de la fórmula se realiza en condiciones asépticas para su posterior esterilización y transferirse posteriormente desde el tanque contenedor, a través de líneas de llenado, hasta las máquinas llenadoras y subdividirse uniformemente en el contenedor a granel. El equipo e instalaciones reciben mantenimiento, limpieza y calificación según procedimientos escritos que se incluyen en el protocolo de validación del proceso (7).

Llenado con preparaciones sólidas.

Los sólidos estériles, como los antibióticos, son más difíciles de subdividir exacta y precisamente en comparación con los líquidos a causa de las características de flujo lentas e irregulares, especialmente si se trata de polvos finos. Algunas máquinas llenadoras basan su operación en la comparación con un volumen determinado de sólido a llenar en su contenedor, con tolerancias permitidas para la variación de contenido. Otras máquinas hacen pasar el sólido previamente granulado a través de una barrera y regulan el flujo con el que se llenan los contenedores, o también el polvo es ayudado a fluir por aplicación de vacío en la tolva sobre una cavidad que luego es invertida para depositar el polvo sobre el contenedor final. Obviamente los procedimientos de calibración de estas máquinas de llenado requieren un programa que observe todas las medidas de prevención de fallas que puedan generarse en el momento de llenado.

A continuación del llenado, inmediatamente se procede al sellado del contenedor en un área aséptica adyacente al área de llenado, lo que asegura la esterilidad completa del producto.

Tecnologías avanzadas de automatización utilizan técnicas de liofilización, mismas que permiten manejar sólidos relativamente termolábiles e inestables en solución para su almacenamiento prolongado. Estas técnicas permiten un secado por congelamiento a vacío de productos que son difíciles de llenar por las malas características de flujo del polvo, o cuando el producto está diseñado para solubilizarse con un vehículo en el momento de la administración (21).

El control de calidad en la etapa de operación provee la información requerida para conocer las desviaciones y fallas que puedan acontecer y que deben ser evaluadas prontamente para efectuar las acciones correctivas pertinentes, a fin de mantener la seguridad de estas formas de dosificación.

3.2. VERIFICACION SANITARIA.

En el caso particular de nuestro país, el ejercicio de la farmacia en el rubro de la fabricación de bienes e insumos para la salud, es controlado y vigilado por las disposiciones establecidas y conformes a la legislación vigente en México, la cual asigna al estado las funciones de vigilancia y seguimiento de la calidad por medio de la verificación y seguimiento permanente de los procedimientos, los métodos, las condiciones de ejecución, los procesos, los productos y servicios, así como el análisis de los registros en relación a las referencias establecidas con el fin de asegurar que se cumplan los requisitos de calidad especificados (25).

Los procedimientos de Verificación Sanitaria cumplen las observaciones previstas por la Ley General de Salud y su Reglamento, y son llevados a cabo por personal autorizado por la Autoridad de Control Regulatorio Sanitario para verificar el cumplimiento a las disposiciones de la Ley, siguiendo para tal efecto un flujo de visita que es mostrado en la figura 5 y que está sujeto al tipo de visita expresado en órdenes escritas que puede abarcar completamente todo el flujo establecido o sólo parte del mismo según la precisión del lugar o zona a verificar.

FLUJO DE RECORRIDO EN LA VERIFICACION SANITARIA



Fig. 4. Diagrama de recorrido de la visita de Verificación a Establecimientos Farmacéuticos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los recientes cambios económicos en nuestro país propician el mejoramiento de las actividades regulatorias emprendidas por el estado, por lo que el rubro de la salud representa un punto importante y de prioridad para el desarrollo de mejores sistemas de vigilancia de la salud establecidos en el Plan Nacional de Desarrollo 1995-2000. No obstante que se cuenta con un amplio marco legal en nuestro país para el control de medicamentos, éste no ha sido suficiente para establecer el análisis sistemático de la capacidad real de un establecimiento para mantener sistemas de calidad en torno a la fabricación de medicamentos.

Con el impulso de tecnologías más sofisticadas, diversas referencias con base a Buenas Prácticas de Fabricación han sido desarrolladas para asegurar la obtención de productos más seguros y eficaces, como son las monografías técnicas del Comité Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura (CIPAM), Guías de Validación Nacionales, Normas Oficiales Mexicanas y Manuales emitidos por autoridades de control regulatorio Extranjeras como la Food & Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica para la inspección de distintas operaciones de fabricación, validación de procesos, limpieza, liofilización y otras operaciones farmacéuticas.

La Dirección de Regulación Sanitaria de Establecimientos, como parte de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, requiere actualizar sus procedimientos de vigilancia sanitaria a mediano plazo, remarcando la importancia de incluir mecanismos de auditoría de calidad en puntos clave de sistemas de calidad de empresas farmacéuticas dentro de sus mecanismos ya existentes de verificación. Las auditorías de calidad están basadas en la revisión de documentación para medir el grado de implantación de Sistemas de Calidad por parte de empresas farmacéuticas.

La fabricación de productos inyectables involucra operaciones difíciles de controlar y de inspeccionar, requiriéndose que el Sistema de Calidad de la empresa resulte eficaz para el cumplimiento de requisitos oficiales. Las operaciones de llenado aséptico requieren un estricto control ambiental y microbiológico que debe estar documentado correctamente para el mantenimiento de los requisitos

referidos. Las auditorías de calidad en este punto del proceso permiten detectar desviaciones originadas en operaciones anteriores al llenado y las que pueden ser generadas al término del proceso.

La homologación de técnicas de investigación de autoridades de control regulatorio tienen el objetivo de asegurar a la población general la disposición de medicamentos seguros y eficaces para la prevención o restablecimiento de su salud. De aquí se desprende la importancia de dirigir auditorías de calidad como factor clave que puede sustituir al mecanismo actual de verificación sanitaria para el control de establecimientos, generando a su vez recursos humanos con conocimientos en Sistemas de Calidad y en el mejoramiento progresivo de los ya existentes, para a su vez lograr una uniformidad de criterios y lineamientos en el control regulatorio obteniéndose un beneficio generalizado a todo el país.

III. OBJETIVOS.

GENERAL

Realizar una auditoría técnica en la operación de llenado de inyectables como medición del Sistema de Calidad implementado en Establecimientos Farmacéuticos.

PARTICULARES

- Elaborar un estándar de calidad de auditoría para la etapa de llenado de inyectables.
- Sistematizar la identificación de desviaciones detectadas durante la aplicación del estándar de calidad en Establecimientos Farmacéuticos.

IV. HIPOTESIS.

La auditoría técnica de sistemas de calidad es una actividad documentada y especializada del aseguramiento de la calidad, por lo que se detectará la consistencia en la ejecución de los procedimientos establecidos para la realización del llenado aséptico de inyectables.

V. METODO Y MATERIALES.

1. METODOLOGIA

Se elaboró un estándar de calidad dirigido a operaciones y áreas afines al procesamiento aséptico de inyectables, el cual fue aplicado a tres laboratorios farmacéuticos y cuya planeación se estableció bajo un conocimiento general del flujo de materiales y de las áreas de operación crítica o de gran riesgo, con esto el plan de auditoría fue conformado por la guía y cédula de verificación para identificar sectores de trabajo que tuvieron deficiencias en las exigencias sugeridas por BPF's para la obtención de medicamentos que cumplan los estándares de calidad requeridos.

- A) La estructuración de la auditoría fue realizada tomando como base una vista ordinaria de verificación sanitaria, de lo cual se desprende el hecho de la realización de una planeación que considerara el apego a las BPF's y la tecnología de fabricación de inyectables, formando un elemento cognositivo para la fijación de un plan de seguimiento y el flujo en la verificación del área del llenado aséptico examinada y áreas involucradas en la fabricación.
- B) Fue elaborada una cédula de verificación como propuesta para un estándar de calidad, donde son considerados diez secciones relacionadas con el llenado aséptico en la fabricación de inyectables. Dicha cédula comprende cuestionamientos concernientes a las prácticas operativas en distintos puntos del sistema para la obtención de inyectables y a los respectivos procedimientos o documentación que pretenda justificar el trabajo a realizar sobre la materia. Las respuestas obtenidas durante el proceso de auditoría fueron ordenadas en forma tabular, las respuestas fueron representadas como afirmativas "SI" que indican cumplimiento y negativas "NO" indican incumplimiento o que no existe la documentación involucrada directamente en el seguimiento de determinada operación de importancia en las distintas secciones. Las respuestas "EP" significan un estatus en programa donde es considerado por parte del laboratorio, un sector donde se necesita un plan de acción para evitar situaciones que lleven a desviaciones dentro del sistema que afecten las operaciones de fabricación. Las respuesta "NA" dan lugar a situaciones donde debido al estado actual tecnológico de los establecimientos farmacéuticos

auditados no existió aplicación práctica en determinados sectores y que requirieron la modificación de la pregunta para el análisis desde un punto de vista técnico alterno al cuestionamiento inicial.

c) Se obtuvo la colaboración voluntaria de tres laboratorios farmacéuticos para la aplicación del estándar de calidad, cuya identificación fue asignada al azar como LAB 1, LAB 2 y LAB 3, siguiéndose el procedimiento de auditoría localizado en el anexo. Los laboratorios incluidos en el estudio, se encuentran en proceso de pre-certificación por ISO 9000, FDA o no tienen planes para una certificación a futuro, pero se sujetan al cumplimiento de la normatividad vigente en el país.

II. MATERIALES

A) Referencias bibliográficas: 2, 9, 22, 26, 27, 28, 29, 30 y 31.

B) Computadora PC procesador 486

VI. RESULTADOS.

SECCION I.

VERIFICACION DE EMPAQUE Y MATERIAS PRIMAS

1) ¿Se cuenta con procedimientos de control para el manejo en la recepción de materias primas enviadas por el proveedor?	SI	SI	SI
2) ¿Sus proveedores han sido sometidos a programas de auditoría y validación por parte del establecimiento?	NO	NO	SI
3) ¿Estos programas de auditoría han sido aplicados a todos los proveedores de etiquetas, tapones, contenedores y materias primas?	NO	NO	SI
4) ¿Posee el establecimiento PON's destinados para la evaluación de sus proveedores?	EP	EP	SI
5) ¿Se cuenta con planes estadísticos de muestreo para la aceptación del material de empaque?	SI	SI	SI
6) Cuando se han detectado discrepancias en algún lote de material de empaque o materia prima ¿Se cuentan con procedimientos de investigación para encontrar la posible causa?	SI	SI	SI
7) ¿Estos procedimientos son específicos para un material en particular?	NO	NO	SI

EP= EN PROGRAMA

Tabla IV. Cédula de verificación para el material de empaque y materias primas.

SECCION II.

MONITOREO AMBIENTAL **LAS 1** **LAS 2** **LAS 3**

1) ¿En las áreas de llenado el tamaño de poro que se utiliza para el suministro de aire filtrado a presión positiva con filtros HEPA es de 0.22 micras?	SI	SI	SI
2) ¿Existe flujo laminar en las áreas críticas del cuarto de llenado aseptico?	SI	SI	SI
3) ¿Se tienen como mínimo 20 cambios de aire en el área aseptica?	SI	SI	SI
4) ¿El establecimiento realiza la revisión de la velocidad de flujo del aire filtrado a través de los filtros HEPA?	NO	NO	NO
5) ¿Usan algún sistema de clasificación para el cuarto de llenado? Anotar la clasificación del área aseptica	SI	SI	SI
6) ¿Son sometidos a pruebas de integridad los filtros HEPA?	SI	SI	SI
7) ¿Existen PON's que especifiquen el mantenimiento de prefiltros para el área de llenado?	EP	EP	SI
8) ¿Existe un programa para el monitoreo de áreas clasificadas donde se describa la instalación, método de muestreo, frecuencia y relación con el trabajo realizado?	SI	SI	SI
9) ¿El programa de muestreo incluye partículas viables y no viables en las áreas críticas del cuarto de llenado?	NO	NO	NO
10) ¿El reporte del muestreo del cuarto de llenado incluyen otras áreas donde el producto queda expuesto al ambiente o áreas circunvecinas?	SI	SI	SI
11) ¿El reporte del monitoreo se realiza durante el proceso?	SI	SI	SI
12) ¿Se utiliza el método de muestreador de aire para el monitoreo en el área a estudiar?	SI	NO	NO

EP= EN PROGRAMA

Tabla V. Cédula de verificación para el monitoreo ambiental.

13) ¿El procedimiento del monitoreo ambiental con muestreador de aire, establece el volumen de aire, frecuencia, y períodos de calibración del aparato?	SI	NA	NA
14) Si existiera algún problema originado por el método usado durante el muestreo en un área de humedad relativa controlada, ¿se podría obtener una muestra poblacional de microorganismos aparentemente no presentes en los medios usados?	SI	SI	SI
15) ¿Se han encontrado una amplia variedad de microorganismos en el área de llenado aseptico?	NO	SI	SI
16) En el método de cajas petri expuestas al ambiente ¿Se establece el tiempo de exposición, límites, frecuencia, localización y proximidad a las áreas críticas utilizados durante el monitoreo?	SI	SI	SI
17) ¿Los medios de cultivo utilizados en el monitoreo, poseen el certificado del fabricante que acredita su uso para monitoreo ambiental?	SI	SI	SI
18) ¿En los procedimientos de conteo microbiano se indican períodos de incubación y que temperaturas son usados para el análisis de crecimiento microbiano?	SI	SI	SI
19) ¿El procedimiento del monitoreo ambiental incluye el estudio con presencia de operarios en el área de llenado aseptico?	SI	SI	SI
20) ¿Se establecen en el procedimiento los límites de alerta y de acción cuando el personal se encuentra trabajando dentro del área aseptica?	SI	SI	SI
21) ¿Se realiza un monitoreo de superficies en contacto con el producto?	SI	SI	SI
22) ¿Existen los PON's correspondientes al monitoreo de superficies y áreas?	SI	SI	SI

EP= EN PROGRAMA
 NA= NO APLICA

Tabla V. Cédula de Verificación para monitoreo ambiental (continuación).

SECCION III.

SISTEMA DE AGUA USO FARMACEUTICO.	LAB 1	LAB 2	LAB 3
1) ¿Se cuentan con PON's para tratamiento de agua utilizada en la Nplanta para la obtención de agua grado farmacéutico?	NO	NO	EP
2) ¿Se utiliza agua purificada para el lavado de viales y tipones?	SI	SI	SI
3) ¿El establecimiento fabrica agua para inyección (API) en las mismas instalaciones de la planta?	SI	SI	NO
4) ¿El PON para la obtención de agua API establece las especificaciones de clasificación farmacopeicas?	SI	SI	NA
5) ¿Existe el PON para el control de prógenos y microorganismos en el sistema API?	SI	SI	NA
6) ¿Se poseen PON's para el monitoreo del agua purificada que se utiliza en la planta con las respectivas especificaciones y puntos de uso?	SI	SI	SI
7) ¿Se cuenta con PON's para la desprogenización de agua purificada?	SI	SI	NA
8) Si se utiliza la ultrafiltración u otra operación para el proceso de desprogenización ¿está validado el proceso de desprogenización?	EP	EP	NA
9) ¿Se utiliza el método de LAL en la detección de endotoxinas de agua API?	SI	SI	NA

EP= EN PROGRAMA
 NA= NO APLICA

Tabla VI. C'edula de Verificación para el Sistema de obtención de agua para uso farmacéutico.

SECCION IV.



1) ¿Son fabricados en el establecimiento varios productos inyectables?	SI	SI	SI
2) ¿Se fabrican productos elaborados bajo proceso aséptico?	SI	SI	SI
3) ¿Estos mismos productos pueden ser elaborados con esterilización terminal?	NO	NO	NO
4) ¿Son utilizados varios tipos de esterilización para materias primas, material de empaque, equipo e instalaciones de proceso?	SI	SI	SI
A. ESTERILIZACION POR VAPOR.			
1) ¿Es utilizada la esterilización por calor húmedo para la esterilización de materias primas y material de empaque?	SI	SI	SI
2) ¿Son utilizados autoclaves con filtros para el vapor utilizado en la esterilización?	NO	NO	NO
3) ¿Se realizan pruebas de integridad para los filtros utilizados?	NA	NA	NA
4) ¿Se utilizan los parámetros recomendados por el fabricante de los filtros?	NA	NA	NA
5) Si los filtros son hidrofóbicos ¿se previene la condensación de agua en los mismos?	NA	NA	NA
6) ¿Los ciclos de esterilización cuentan con control programado?	NO	NO	NO
7) ¿El autoclave cuenta con equipo de expansión de vapor?	NO	NO	NO
8) ¿El establecimiento cuenta con varios autoclaves para el proceso de esterilización?	SI	SI	SI
9) ¿Son comparables los parámetros de los ciclos de esterilización de los registros maestros y PCN's contra los registros del proceso.	SI	SI	SI

NA= NO APLICA

Tabla VII. Cédula de verificación para Sistemas de Esterilización.

10) ¿Se realiza la calificación operacional de los autoclaves usados en la esterilización?	SI	SI	SI
11) ¿Se determinan los "puntos fríos" en el monitoreo de las cargas en cada ciclo del autoclave?	SI	SI	SI
12) ¿El establecimiento cuenta con PON's para la validación del sistema de esterilización?	SI	SI	SI
13) ¿Está validada cada carga de esterilización para los distintos materiales empleados en el proceso?	NO	NO	NO
14) ¿Los cambios que se presentan en el sistema de esterilización, son tomados en cuenta para las subsecuentes revalidaciones?	SI	SI	SI
15) ¿La validación/calificación de autoclaves incluye la calibración de los sensores utilizados?	NA	NA	NA
16) ¿Existen PON's de calibración de sensores para la operación de esterilización?	NA	NA	NA
17) ¿Se toman en consideración las variaciones de la distribución del calor o de la penetración?	SI	SI	SI
B. ESTERILIZACION POR CALOR SECO			
1) ¿El establecimiento usa la esterilización via seca para algunas etapas del proceso?	SI	SI	SI
2) ¿El horno esterilizador cuenta con equipo ventilador para la distribución del calor?	NO	NO	NO
3) ¿El aire de enfriamiento es pasado por filtros HEPA?	NA	NA	NA
4) ¿Se realizan pruebas de integridad para los filtros?	NO	NO	NO
5) ¿El control de ciclos es automático	NO	NO	NO
6) ¿Existe el PON de operación de los hornos esterilizadores?	SI	SI	SI
7) ¿Son comparables los parámetros de los ciclos de esterilización de los registros maestros y PON's contra el registro del proceso?	SI	SI	SI
8) ¿Se realiza la calificación operacional de los hornos usados en la esterilización?	SI	SI	SI
9) ¿Se determinan los "puntos fríos" en el monitoreo de las cargas en cada ciclo del horno?	SI	SI	SI

NA= NO APLICA

Tabla VII. Cédula de Verificación para Sistemas de Esterilización (continuación).

10) ¿El establecimiento cuenta con PON's para la validación del sistema de esterilización?	SI	SI	SI
11) ¿Está validada cada carta de esterilización para los distintos materiales empleados en el proceso?	NO	NO	NO
12) ¿Los cambios que se presentan en el sistema de esterilización, son tomados en cuenta para las subsecuentes revalidaciones?	SI	SI	SI
13) ¿La validación de hornos incluye la calibración de los sensores utilizados?	NO	NO	NO
14) ¿Existe el PON para la calibración de sensores usados en la esterilización con horno?	NA	NA	NA
15) ¿Se toman en consideración las variaciones de la distribución del calor o de la penetración?	SI	SI	SI
C. SANITIZACION, DESINFECCION Y ESTERILIZACION POR AGENTES QUIMICOS.			
1) ¿Se cuenta con PON's que especifiquen los equipos y áreas que se sanitizan por agentes químicos?	SI	SI	SI
2) ¿Estos PON's detallan todo el proceso de limpieza y sanitización química?	SI	SI	SI
3) ¿Existe la validación de la limpieza y sanitización de equipos y áreas?	NO	NO	NO
4) ¿La validación de la limpieza y sanitización, incluye todos los agentes químicos utilizados, microorganismos de reto y resultados?	NA	NA	NA
5) ¿Se utilizan agentes químicos para esterilizar tapones y frascos viales?	NO	NO	NO
6) ¿Después de la esterilización, el material de empaque primario es enjuagado con agua purificada y pasado por aire seco?	SI	SI	SI
7) ¿Es protegido este material después del lavado y secado?	SI	SI	SI
8) ¿Existen PON's que detallan todo el proceso de lavado y secado?	SI	SI	SI

NA= NO APLICA

Tabla VII. Cédula de Verificación para Sistemas de Esterilización (continuación).

9) ¿Existe la validación del proceso de lavado y secado de material de empaque primario?	NO	NO	NO
10) En caso de existir algún cambio en los procesos de limpieza y lavado ¿Los cambios son evaluados para la revalidación de las operaciones?	NA	NA	NA
D. INDICADORES BIOLÓGICOS.			
1) ¿Se utilizan bioindicadores certificados por el fabricante?	SI	SI	SI
2) ¿Los PON's de esterilización especifican el nivel de reto usado para el bioindicador antes de la exposición a la esterilización?	SI	SI	SI
3) ¿Los bioindicadores cumplen requisitos farmacopeicos (USP, BP, FEUM u otro)?	SI	SI	SI
4) ¿El establecimiento realiza análisis microbiológico farmacopeico a cada tipo de bioindicador adquirido?	SI	SI	SI
5) ¿Se determina el valor aproximado "D" para los indicadores biológicos?	SI	SI	SI
6) ¿Los PON's especifican cuantos bioindicadores son usados por carga en el esterilizador?	SI	SI	SI
7) ¿Existe el PON que describa el análisis de los bioindicadores después de la exposición a la esterilización?	EP	EP	EP
8) ¿Los bioindicadores son empacados para la esterilización?	SI	SI	SI
9) ¿Los indicadores son colocados en puntos fríos y estratégicos para esterilizar el producto?	SI	SI	SI
10) ¿Se cuenta con un diagrama de distribución de los indicadores biológicos en la carga?	SI	SI	SI
11) ¿Especifican los PON's de esterilización el tiempo límite transcurrido entre el retiro del indicador del esterilizador y el análisis?	NO	NO	NO
12) ¿Se especifica en estos PON's la secuencia a seguir si este límite es excedido?	NO	NO	NO
13) ¿El establecimiento tuvo resultados con análisis de indicador positivo durante el presente año?	NO	NO	NO

EP= EN PROGRAMA
NA= NO APLICA

Tabla VII. Cédula de Verificación para Sistemas de Esterilización (continuación).

14) ¿Se cuenta con algún PQRN que especifique cuál es el destino del lote con resultado positivo del análisis de bioindicador?	NO	NO	NO
15) ¿Se siguen las condiciones de almacenamiento de los bioindicadores sugeridas por el fabricante?	SI	SI	SI

Tabla VII. Cédula de Verificación para Sistemas de Esterilización (continuación).

SECCION V.

CATEGORIA DE LA PRUEBA	LAS 1	LAS 2	LAS 3
1) ¿Se cuenta con información técnica de los sistemas de filtros que son usados en el establecimiento?	SI	SI	SI
2) ¿Los filtros ensamblados son sometidos a presión antes y después de ser usados?	SI	SI	SI
3) ¿Se correlaciona la prueba de presión con la presión utilizada en la producción?	SI	SI	SI
4) ¿Se desarrollan pruebas de integridad para los filtros esterilizantes?	SI	SI	SI
5) ¿Se cuenta con procedimientos escritos como seguimiento en situaciones de falla de pruebas de post-filtración?	EP	EP	NO
6) ¿Se tuvieron fallas en los filtros en el presente año?	NO	NO	NO
7) ¿Se realizan investigaciones para rastrear las fallas de los filtros?	SI	SI	SI
8) ¿El establecimiento utiliza sistemas de esterilización múltiples?	NO	NO	NO
9) ¿El establecimiento o proveedor de filtros desarrolla pruebas de rete bacteriano en cada lote filtrado?	NO	NO	NO
10) ¿Son esterilizados los filtros y equipo anexo?	SI	SI	SI
11) ¿Está validado el proceso de esterilización?	NA	NA	NA
12) ¿Los filtros reesterilizados son vueltos a usar?	NO	NO	NO
13) ¿Este proceso se encuentra validado?	NA	NA	NA
14) ¿Los filtros son cambiados durante la fabricación del lote?	NO	NO	NO

EP= EN PROGRAMA
NA= NO APLICA

Tabla VIII. Cédula de Verificación para Esterilización por filtración.

15) ¿La frecuencia de cambio ha sido validada?	NA	NA	NA
16) ¿El establecimiento ha validado el proceso para evaluar la compatibilidad física y química del producto con los filtros?	NO	NO	NO
17) ¿Se cuentan con las especificaciones del fabricante para la validación de la compatibilidad filtro-producto?	SI	SI	SI
18) ¿El establecimiento extrapola datos de la validación producto-filtro para otros productos con características y condiciones de proceso semejantes?	NA	NA	NA
19) ¿Existe justificación documentada para extrapolar a otros productos?	NA	NA	NA
20) ¿Los resultados de las pruebas de integridad de filtros son parte de la justificación hecha a la extrapolación?	NO	NO	NO
21) ¿Las pruebas de desafío incluyen condiciones de flujo, presión, volúmenes, tiempo, características de fluido y microorganismo de peor caso?	NA	NA	NA

NA= NO APLICA

Tabla VIII. Cédula de Verificación para esterilización por filtración (continuación).

SECCION VI.

LLENADO DE POLVOS SECOS	LAB 1	LAB 2	LAB 3
1) ¿El establecimiento fabrica más de un producto inyectable seco en sus instalaciones?	SI	SI	SI
2) ¿El establecimiento cuenta con PON's para el llenado de polvos estériles?	SI	SI	SI
3) ¿Se determina el potencial de contaminación cruzada con otros productos fabricados en el establecimiento?	SI	SI	NA
4) ¿Se fabrican productos penicilánicos y no penicilánicos en el mismo establecimiento?	NO	NO	NO
5) ¿Los resultados del monitoreo ambiental en el presente año se encuentran dentro de especificaciones?	SI	SI	SI
6) En caso de que se este fuera de especificaciones ¿se cuenta con PON's que establezcan las acciones correctivas llevadas a cabo por el establecimiento?	EP	EP	EP
7) ¿Ha sido validada la operación de llenado para homogenizar la cantidad de polvo?	NO	NO	NO
8) ¿El procedimiento de llenado fue validado para el producto seco y para un placebo específico?	NA	NA	NA
9) ¿Se cuenta con procedimientos y especificaciones seguros por el establecimiento cuando hay resultados fuera de límites de llenado para el producto y placebo?	NA	NA	NA
10) ¿Es estéril el material usado como placebo?	NA	NA	NA
11) ¿El establecimiento utiliza los mismos criterios de aceptación para el llenado del placebo y del producto?	NA	NA	NA

EP= EN PROGRAMA
 NA= NO APLICA

Tabla IX. Cédula de Verificación para el llenado de polvos.

12) ¿Los resultados de la validación determinan los límites de oferta y de acción para el llenado del placebo, a determinadas velocidades?	NA	NA	NA
13) ¿Los resultados de la validación determinan el tiempo y temperatura de incubación en las unidades de placebo llenadas?	NA	NA	NA

NA= NO APLICA

Tabla IX. Cédula de Verificación para el llenado de polvos (continuación).

SECCION VII.

ESTADO DE LIQUIDOS	LAB 1	LAB 2	LAB 3
--------------------	-------	-------	-------

1) ¿El establecimiento fabrica más de un producto inyectable líquido en sus instalaciones?	SI	SI	SI
2) ¿Los resultados del monitoreo ambiental en el presente año están dentro de especificaciones?	SI	SI	SI
3) ¿Se cuenta con PON's que establezcan las acciones correctivas llevadas a cabo por el establecimiento?	EP	EP	EP
4) ¿Se encuentra validado el proceso de llenado de líquidos estériles?	NO	NO	NO
5) ¿Los estudios de validación establecen el tamaño de vial, volumen llenado, medio usado, períodos de incubación y tiempo que fueron utilizados en la validación?	NA	NA	NA
6) ¿Los resultados de la validación determinan la proporción de contaminación encontrada y las acciones que deben realizarse en situaciones fuera de límites?	NA	NA	NA
7) ¿El establecimiento cuenta con monitoreo periódico o revalidación de líneas de llenado en el procedimiento de llenado de medios estériles?	NA	NA	NA
8) Si se utilizan medios estériles de llenado en los estudios de validación, ¿cuál es el procedimiento, frecuencia, número de viales y proporción de contaminación permitido?	NA	NA	NA
9) En el estudio de validación, ¿los resultados se encuentran dentro de especificaciones?	NA	NA	NA
10) ¿Se tiene establecido el procedimiento usado para situaciones de límites fuera de especificaciones?	NA	NA	NA

EP= EN PROGRAMA

NA= NO APLICA

Tabla X. Cédula de Verificación para el llenado de líquidos.

11) ¿Los medios de cultivo son evaluados antes de utilizarlos?	NA	NA	NA
12) ¿Está involucrado todo el personal operativo en el programa para el llenado con medios de cultivo?	NA	NA	NA
13) ¿Se cuenta con sistemas para asegurar que todo el personal esta incluido en dicho programa?	NA	NA	NA
14) Si son utilizados filtros al final de la línea de llenado ¿también se hace pasar medio de llenado en estos filtros?	NA	NA	NA
15) ¿El volumen de llenado o el medio empleado es el mismo que el utilizado en la producción?	NA	NA	NA
16) ¿Los viales son invertidos para proveer un contacto total con la superficie interna y el medio de llenado?	NA	NA	NA
17) ¿Es utilizado más de un medio de llenado?	NA	NA	NA
18) ¿El número de muestras usado en el medio de llenado varia de línea en línea?	NA	NA	NA
19) ¿Los estudios de crecimiento microbiano estan de acuerdo al tipo de medio usado?	NA	NA	NA
20) ¿Se realizan estudios de crecimiento microbiano a diferentes tiempos de llenado?	NA	NA	NA
21) ¿Se utiliza FEUM 6ª edición con referencia del método de promoción microbiana?	NA	NA	NA
22) ¿Los microorganismo de frascos positivos son identificados en cuanto a género?	NA	NA	NA
23) ¿Son tales microorganismos correlacionados con aquellos encontrados durante el monitoreo ambiental?	NA	NA	NA

NA= NO APLICA

Tabla X. Cédula de Verificación para el llenado de líquidos (continuación).

SECCION VIII.



1) ¿Posee el establecimiento PON's para la evaluación de material particulado?	EP	EP	SI
2) ¿En la evaluación se tiene establecido el tipo y límite de material particulado que considera el establecimiento para que sea rechazada una unidad?	SI	SI	SI
3) ¿Se cuenta con equipos automatizados para la detección de partículas en frasco vial o ampula durante la fabricación?	SI	SI	SI
4) ¿El establecimiento posee un programa de mantenimiento y verificación de la sensibilidad del equipo automatizado de detección de partículas?	SI	SI	SI

EP= EN PROGRAMA

Tabla XI. Cédula de Verificación para partículas.

SECCION IX.



1) ¿Las pruebas de esterilidad son desarrolladas en el mismo laboratorio?	SI	SI	SI
2) ¿El establecimiento realiza algún tipo de auditorías a laboratorios de tercería que desarrollan pruebas de esterilidad al propio establecimiento?	NO	NO	SI
3) ¿Se cuenta con personal responsable calificado para realizar esta prueba dentro del mismo establecimiento?	SI	SI	SI
4) ¿Se cuenta con PON's para el muestreo y análisis de productos para la prueba de esterilidad, potencia, progenos, material particulado y otras pruebas?	SI	SI	SI
5) ¿Los resultados en el presente año se encuentran dentro de especificaciones?	SI	SI	SI
6) ¿Se utiliza algún sistema de clasificación para el cuarto donde se realizan los análisis de esterilidad?	SI	SI	SI
7) ¿Se utiliza aire clase 100 para pruebas de análisis de esterilidad?	SI	SI	SI
8) ¿Se utiliza flujo laminar dentro de dichas áreas?	SI	SI	SI
9) ¿El tipo de monitoreo ambiental realizado en el área de análisis es el mismo que se utiliza en el monitoreo de áreas de fabricación aséptica?	SI	SI	SI
10) ¿Los resultados del monitoreo en el presente año demuestran que se encuentran dentro de especificaciones?	SI	SI	SI
11) ¿Se cuenta con PON's que establezcan las acciones realizadas cuando existen resultados fuera de especificaciones?	EP	EP	EP
12) ¿Se tienen establecidos los criterios para llevar a cabo un reanálisis de esterilidad?	SI	SI	SI

EP= EN PROGRAMA

Tabla XII: Cédula de Verificación para esterilidad y pirógenos.

13) ¿La técnica de análisis realizada establece el tiempo que transcurre entre la esterilización del producto y cuando las muestras son analizadas para esterilidad?	NO	NO	NO
14) ¿El procedimiento de análisis establece las condiciones en que se mantienen las muestras antes de ser analizadas?	SI	SI	SI
15) ¿Es utilizada FEUM 8a edición como referencia para el análisis de esterilidad?	SI	SI	SI
16) ¿Existe el PON que establezca el conjunto de criterios y de decisiones en relación a la liberación del lote cuando no se pueden determinar las causas posibles en un resultado positivo de esterilidad?	EP	EP	EP
17) ¿El establecimiento utiliza el método LAL para el ensayo de progenos?	SI	SI	SI
18) ¿Se ha validado el método para un producto en cuestión?	SI	SI	SI
19) ¿Se cuenta con PON's que establezcan las acciones realizadas cuando existen resultados fuera de especificaciones?	EP	EP	EP

EP = EN PROGRAMA

Tabla XII: Cédula de Verificación para esterilidad y prógenos (continuación).

SECCION X.

1) ¿Se cuenta con programas de servicio de calibración que incluyan todo el equipo de monitoreo usado en la producción y en control de calidad?	SI	SI	SI
2) ¿El equipo se revisa periódicamente para exactitud y precisión?	SI	SI	SI
3) ¿Existen PONs para la calibración, revisión periódica y recalibración del equipo de análisis y producción?	SI	SI	SI
4) ¿Se cuenta con certificados de calibración para equipo verificado por servicios de calibración y mantenimiento externos?	SI	SI	SI
5) Si son utilizados sistemas automatizados para el control del proceso, ¿el establecimiento tiene disponibilidad de acceso de la fuente de codificación de todos sus documentos emitidos para la producción?	NA	NA	NA

NA= NO APLICA

Tabla XIII. Cédula de Verificación para calibración.

PORCENTAJE DE RESPUESTAS DE LA CEDULA DE VERIFICACION

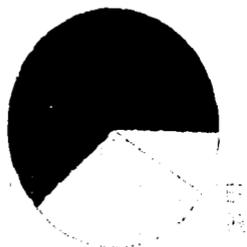


Fig. 5. Proporción de respuestas de los laboratorios para la SECCION I.

PORCENTAJE DE RESPUESTAS DE LA CEDULA DE VERIFICACION



Fig. 6. Proporción de respuestas de los laboratorios para la SECCION II.

PORCENTAJE DE RESPUESTAS DE LA CEDULA DE VERIFICACION

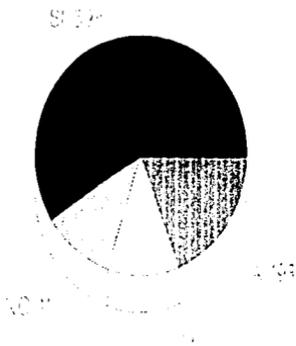


Fig. 7. Proporción de respuestas de los laboratorios para la SECCION III.

PORCENTAJE DE RESPUESTAS DE LA CEDULA DE VERIFICACION

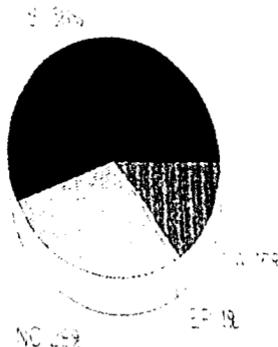


Fig. 8. Proporción de respuestas de los laboratorios para la SECCION IV.

PORCENTAJE DE RESPUESTAS DE LA CEDULA DE VERIFICACION

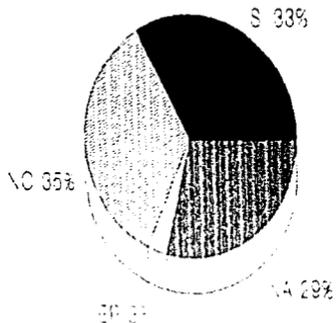


Fig. 9. Proporción de respuestas de los laboratorios para la SECCION V.

PORCENTAJE DE RESPUESTAS DE LA CEDULA DE VERIFICACION

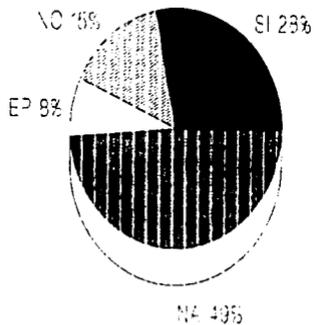


Fig. 10. Proporción de respuestas de los laboratorios para la SECCION VI.

PORCENTAJE DE RESPUESTAS DE LA CEDULA DE VERIFICACION

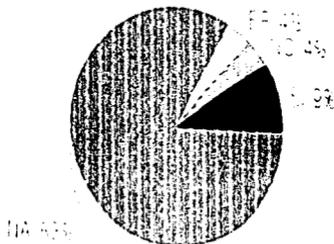


Fig. 11. Proporción de respuestas de los laboratorios para la SECCION VII.

PORCENTAJE DE RESPUESTAS DE LA CEDULA DE VERIFICACION

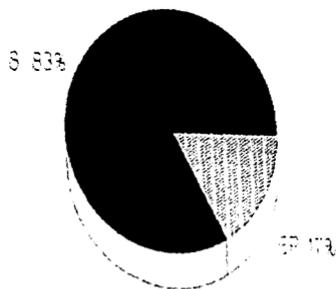


Fig. 12. Proporción de respuestas de los laboratorios para la SECCION VIII.

PORCENTAJE DE RESPUESTAS DE LA CEDULA DE VERIFICACION

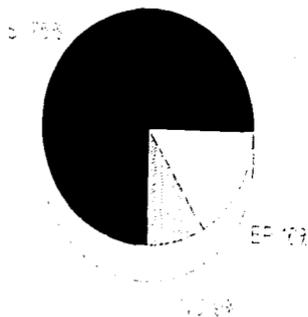


Fig. 13. Proporción de respuestas de los laboratorios para la SECCION IX.

PORCENTAJE DE RESPUESTAS DE LA CEDULA DE VERIFICACION

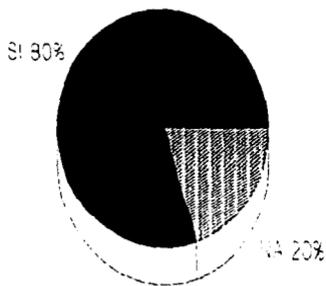


Fig. 14. Proporción de respuestas de los laboratorios para la SECCION X.

TIPO	DESVIACION
------	------------

MAYOR	DETERMINACION NO PERIODICA DEL TIPO DE FLUJO AL CONJUNTO DE FILTROS PARA AIRE CLASE 100
MAYOR	NO HAY MUESTREO PARA PARTICULAS NO VIABLES POR EL ESTABLECIMIENTO
CRITICO	DESprendimiento de la capa epoxica en area esteril
MAYOR	AUSENCIA DE PNO's PARA EL MONITOREO Y MANTENIMIENTO DE PREFILTROS

Tabla XIV. Desviaciones al control ambiental.

TPO: DESVIACION

MAYOR	NO EXISTE VALIDACION Y CALIFICACION DEL PROCESO DE DESPIROGENIZACION POR MICROFILTRACION
MENOR	TANQUE DE ALMACENAMIENTO DE AGUA DEIONIZADA ABIERTO AL AMBIENTE
MENOR	FUGAS DE AGUA EN TUBERIA DEL SISTEMA DE COLUMNAS DE INTERCAMBIO IONICO
MENOR	NO HAY PNO's PARA EL TRATAMIENTO DEL AGUA DE LA RED MUNICIPAL
MENOR	NO HAY PROTOCOLOS DE CALIFICACION DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DEIONIZADA
MENOR	NO HAY PROTOCOLOS DE CALIFICACION DEL CAMBIO DE FILTROS DE CARBON ACTIVADO

Tabla XV. Desviaciones al sistema de obtención de agua para uso farmacéutico.



MAYOR	NO HAY CALIFICACION DEL SISTEMA DE FILTRACION
MAYOR	NO EXISTE VALIDACION
MAYOR	NO HAY ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD FISICOQUIMICA DE LOS FILTROS Y PRODUCTO
MAYOR	NO HAY PRUEBAS DE DESAFIO MICROBIANO PARA LOS MEDIOS FILTRANTES

Tabla XVI. Desviaciones al sistema de filtración.



MAYOR	NO SE REALIZA MONITOREO AMBIENTAL DE MATERIAL PARTICULADO NO VIABLE
MAYOR	NO SE REALIZAN REVALIDACIONES DEL PROCESO DE LLENADO

Tabla. XVII. Desviaciones al llenado de polvos.

VII. ANALISIS.

La importancia de la planeación de estándares de calidad, es la de organizar el trabajo a realizar en una auditoría buscando puntos esenciales que puedan ser analizados para llegar a conclusiones objetivas del seguimiento del Sistema de Calidad que se pretende implantar o mejorar. La presente cédula de verificación o proyecto de estándar de calidad fue dividido en 10 secciones que abarcan actividades de control críticas para las operaciones de llenado aseptico y cuya estructura es mostrada en las tablas IV a la XII y que en conjunto con la guía de verificación (anexo) se pretendió establecer la forma en que los tres laboratorios auditados documentan sus actividades a través de procedimientos para tener el soporte del seguimiento de un sistema acorde a BPF's. Cada sección fue diseñada para el monitoreo o sondeo de la posibilidad de la utilización de auditorias de calidad dentro de programas de verificación sanitaria, bajo el conocimiento de la existencia de un sector farmacéutico ampliamente diversificado y que es necesario retar estándares de calidad que posean cierto grado de flexibilidad para auditar operaciones o sectores objeto de verificación.

Adicionalmente, los resultados obtenidos de la auditoria son presentados en las tablas arriba mencionadas, cuya representación grafica es visualizada en las figuras 5 a la 14, en las cuales es presentada la proporción de la variación de respuestas obtenida de la cédula para cada sección, dando a conocer el nivel de reto que fue alcanzado para completar la misma. Los porcentajes fueron obtenidos en base a la cantidad de preguntas para cada sección y según el tipo de respuestas obtenido de la auditoria. Como puede observarse, secciones tales como las concernientes a materiales, monitoreo ambiental, partículas, calibración y esterilidad, tuvieron una baja proporción de preguntas que no pudieron ser aplicadas y que necesitan ser reestructuradas para tener una semántica más sencilla para representar un cumplimiento o incumplimiento según la respuesta en base a un "SI" o "NO" respectivamente.

Por otro lado, las secciones correspondientes al llenado de líquidos, llenado de polvos y esterilización por filtración, se observó una pobre y mediana posibilidad de análisis para la auditoría a causa de una evidente falla de seguimiento e iniciación de protocolos de validación y revalidación, y que en algunos casos

se carece de procedimientos que soporten y justifiquen el trabajo realizado para áreas de llenado aséptico. Sin embargo, durante el desarrollo de la auditoría, fueron encontrados programas de acciones correctivas producto de auditorías por parte del estado y de organismos de certificación internacionales, en los cuales ponen de manifiesto su interés por la puesta en marcha de estudios de validación para la documentación más completa del sistema, lo cual está siendo acompañado de estudios de soporte y PON's para los sistemas de obtención de agua para uso farmacéutico y a los sistemas de esterilización realizados dentro de las instalaciones y que forman la parte medular de la calificación y validación de las operaciones de llenado para la fabricación de inyectables. Las acciones III y IV referidas a los rubros anteriores, hacen referencia a preguntas que necesitan ser modificadas para determinar la capacidad de los establecimientos para vigilar estrictamente estas operaciones .

En base al trabajo desarrollado, fue posible la detección de desviaciones en ciertos sectores de trabajo y que fueron clasificadas en base al impacto a la calidad del producto que llega al consumidor, mostrándose el tipo de desviación y la causa que lo origina. Las tablas XIV a la XVII forman parte de esta clasificación para el análisis de la cédula de verificación, conformándose con ello un estudio que abarque la mayor parte de las actividades que involucran las auditorías de calidad para desarrollarse o introducirse a futuro en la vigilancia sanitaria emprendida por la autoridad de control reguladora nacional para mejoramiento de ésta o para la formación de recursos humanos que estén capacitados en Sistemas de Calidad

VIII. CONCLUSIONES.

1. La auditoría técnica realizada permitió conocer el grado de documentación como parte del Sistema de Calidad de establecimientos farmacéuticos, sin embargo no solamente está enfocada a la revisión de procedimientos normalizados de operación, sino también a toda la documentación que establezca y compruebe el trabajo realizado para situar a una operación bajo control. Los documentos que también deben ser analizados comprenden protocolos de calificación y validación, certificaciones de calibración y servicio de mantenimiento, programas de entrenamiento del personal, certificados analíticos de control de calidad y diagramas referentes a flujo de procesos y control estadístico del proceso.

2. La ejecución de auditorías de Sistemas de Calidad de tipo técnica corrobora la aplicación de los procedimientos normales de operación, pueden encontrarse PONs que no tienen aplicación real y que no son del conocimiento total del personal involucrado del área afectada.

3. Las auditorías técnicas de Sistemas de Calidad que sean emprendidas por la agencia reguladora, deben ser ejecutadas como auditorías cumplen el desarrollo del proceso del producto paralelamente con aquella documentación relacionada con la fabricación de inyectables.

IX. PROPUESTAS.

Ampliar la celdula de verificación en la sección referente a materias primas en donde se califiquen las cualidades observadas en la organización de afirmaciones en cuanto a su control de condiciones ambientales sobre los materiales, y al manejo que se da a éstos y a producto terminado hasta su entrega al cliente, derivando en ello en la revisión del sistema hasta el último estabón de la construcción de la calidad conocida como satisfacción del cliente.

Se recomienda, a los proyectos que se deriven de esta investigación, se proponga un analisis estadístico que pueda incluir una evaluación a establecimientos farmacéuticos sobre el Sistema de Calidad alcanzado.

ANEXO.

PROCEDIMIENTO DE AUDITORIA TECNICA PARA EL LLENADO ASEPTICO DE PRODUCTOS INYECTABLES EN LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.

1. OBJETIVO

Establecer la metodología, para efectuar auditoría técnica en el llenado aséptico de inyectables.

2. ALCANCE

Departamento de Control de Establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica y Comerciales, Departamento de Coordinación Técnica y Supervisión, Dirección de Regulación Sanitaria de Establecimientos.

3. RESPONSABILIDADES: Es responsabilidad del auditor aplicar este procedimiento y su seguimiento compete al Jefe del Departamento de Control de Establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica y Comerciales, conjuntamente con la Dirección de Regulación Sanitaria de Establecimientos.

4. INTRODUCCION.

El presente procedimiento para realizar Auditoría Técnica para la fabricación de inyectables, es estructurado conforme a las diferentes Normas aplicables relativas a la verificación de Sistemas de Calidad y a las Guías de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, observándose las reglas que se establecen en el artículo 401 fracciones I y II de la Ley General de Salud vigente.

La Auditoría Técnica tiene la finalidad de la verificación del cumplimiento, revisión y actualización de los procedimientos normalizados de operación y documentación adicional que esté directamente involucrada con la calidad del producto y que refleje el compromiso y la capacidad del establecimiento farmacéutico con el mantenimiento de la calidad con que se está fabricando el medicamento. En base a lo anterior, el establecimiento farmacéutico tendrá establecido un Sistema de Aseguramiento de la Calidad bien definido y discutido en detalle bajo los principios de Buenas Prácticas de Fabricación que permitan producir lotes consistentes del producto en una operación en cuestión.

Como parte del procesamiento aséptico, las operaciones de llenado de productos inyectables requieren estrictos controles ambientales que aseguren que el proceso se mantiene asépticamente sin alteración desde la entrada de materias primas hasta el acondicionamiento del producto final. El procesamiento aséptico plantea requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación viable, no viable y de progenos. El aseguramiento de la calidad reviste una importancia especial en el proceso para asegurar que se siguen estrictamente métodos de preparación y procedimientos establecidos validados escrupulosamente con lo cual se pueden cumplir requerimientos regulatorios llevados a cabo por el Estado que enfatiza como principales consideraciones a las especificaciones farmacopeicas para que se asegure que un producto inyectable cumple con los requisitos establecidos.

El llenado de inyectables como parte del procesamiento aséptico, es una operación que representa una fase crítica del proceso, y que toda documentación relativa a esta operación refleja el cumplimiento estricto a los procedimientos de fabricación tanto antes y después de la operación de llenado.

Este procedimiento describe el mecanismo de Auditoría Técnica y el tipo de documentación clave que se requiere revisar para la verificación de la implantación del Sistema de Calidad y su eficacia para mantener la calidad diseñada del producto considerando factores tales como métodos de fabricación, consideraciones de la formulación, del producto y envase, y consideraciones de operaciones posteriores al llenado que afectan la calidad del producto.

E. PROCEDIMIENTO.

8.1. Al inicio de la visita de Auditoría, verificar que el establecimiento cuente con los siguientes documentos:

8.1.1. Licencia(s) Sanitaria(s) de Funcionamiento y permisos, expedidos por las Autoridades Sanitarias competentes.

8.1.2. Permiso de Responsable Sanitario.

8.1.3. Permiso de Auditor de Responsable.

8.1.4. Oficio de reconocimiento legal de la escritura constitutiva de la Razón Social del Establecimiento, emitido por el departamento jurídico de la DGCIS.

8.1.5. Expediente legal de los medicamentos registrados en la Secretaría de Salud.

8.2. Para efectos de la Auditoría, verificar si el establecimiento cuente con los siguientes documentos:

8.2.1. Manual de Aseguramiento de la calidad.

Este incluirá todos los procedimientos generales y las políticas de Aseguramiento de la calidad para asegurar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos (BPF's).

8.2.2. Procedimientos normalizados (PNO's) para la operación, limpieza, calibración y mantenimiento preventivo de equipo.

8.2.2.1. Se contará con procedimientos escritos para efectuar la limpieza, calibración, mantenimiento preventivo y operación del equipo e instrumentos utilizados en la fabricación, empaque y control de los productos. Dichos procedimientos incluirán los siguientes datos como mínimo;

- a) Nombre del equipo o instrumento.**
- b) Planos esquemáticos actualizados del equipo o instrumento.**

- c) Descripción detallada de los métodos, utensilios y/o materiales utilizados en las operaciones de limpieza, así como los métodos de desarmado y armado del equipo
- d) Designación de los responsables de limpieza, calibración o mantenimiento preventivo del equipo o instrumento.
- e) Instrucciones sobre el manejo del equipo o instrumentos
- f) Frecuencia de la limpieza y mantenimiento preventivo
- g) Programa y reporte de verificación y calibración.

5.2.2.2. Se contará con un registro individual por escrito correspondiente a la limpieza, calibración y mantenimiento preventivo del equipo

5.3. Verificación de áreas de trabajo de llenado aseptico.

El establecimiento destinado a la fabricación de inyectables, debe tener áreas de llenado construidas y diseñadas de acuerdo a las necesidades de operación

5.3.1. En las áreas limpias todas las superficies expuestas deben ser con acabado sanitario, incluyendo aquellas uniones pared-piso y techo-piso, lisas, impemeables y sin fisuras, con el fin de disminuir la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y para permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza o de desinfectantes.

5.3.1.1. Para el adecuado funcionamiento operativo del área limpia, es necesario que se cuente con un programa de sanitización que incluya la rotación de agentes químicos para preservar las condiciones asépticas en el cual se realiza el llenado aseptico. Se contará con una bitácora que documente la rotación de agentes químicos sanitizantes y la periodicidad del procedimiento.

5.3.1.2. Se contará con un programa de monitoreo ambiental que proporcione la información necesaria de las fuentes de contaminación potenciales y de la flora microbiana habitual. Así mismo el establecimiento contará con el procedimiento que estipule los parámetros del monitoreo ambiental, el método de monitoreo y el

programa de acción a utilizar en el caso de situaciones fuera de especificaciones para niveles microbiológicos no deseables.

El establecimiento fabricante deberá contar con el protocolo de Validación de Limpieza para el área de llenado aséptico que establezca:

- a) Métodos analíticos utilizados.
- b) Límites de aceptación.
- c) Métodos de muestreo.
- d) Rotación de sanitizantes (programa).
- e) PNC's utilizados para la limpieza del área.
- f) Método de sanitización del área.
- g) Clasificación de calidad para áreas de fabricación.

5.3.1.3. Se contará con un programa de entrenamiento en base a BPF's para el personal que labora en el área aséptica y que incluya aspectos tales como la correcta fabricación de productos estériles, higiene personal, elementos básicos de microbiología, motivación, capacitación continua y desplazamientos mínimos necesarios obligatorios en el área aséptica.

Además de lo anterior, se contará con un procedimiento de vestido para ingresar al área aséptica y esterilización de la indumentaria empleada en la fabricación que será verificado por el Depto de Aseguramiento de la Calidad para asegurar el cumplimiento de dichos programas y procedimientos.

5.3.2. Equipo.

Los equipos, accesorios y servicios deben diseñarse e instalarse de tal forma que la operación, mantenimiento y reparación pueda realizarse desde el exterior de la zona aséptica. Todo el equipo, incluyendo los sistemas

de operación, deben ser objeto de mantenimiento, validación planificada y vigilados por el Depto de Aseguramiento de la Calidad.

5.3.2.1. El establecimiento contará con el procedimiento de funcionamiento del equipo que determine los parámetros de operación recomendados por el fabricante del equipo y aquellos utilizados en la operación que son considerados óptimos para la operación.

5.3.2.2. El establecimiento contará con los programas de mantenimiento, calificación y la certificación del equipo utilizado en el área aseptica actualizados por la autoridad competente y que cumplen de forma mínima con lo establecido en el capítulo VI de BPF's en cuanto a construcción, limpieza, sanitización, mantenimiento, localización y manejo.

5.3.2.3. El equipo utilizado en el área será sometido a programas de sanitización que evite cualquier posible contaminación al producto en proceso.

5.3.3. Servicios Auxiliares.

El establecimiento deberá contar con los servicios que se mencionan a continuación:

5.3.3.1. Suministro de aire.

Al efecto, el establecimiento contará con procedimientos que especifiquen los dispositivos de calentamiento, enfriamiento, desecado, humedecimiento, prefiltración y filtración de aire para eliminar impurezas y para satisfacer necesidades de la operación de llenado para comodidad del personal. El área de llenado empleará sistemas de flujo laminar y filtración de aire a través de filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air) con una eficiencia de retención del 99.997% que deberán ser intercambiados de acuerdo a un programa que establezca la periodicidad y análisis que determinen el reemplazamiento.

Debe demostrarse que los sistemas de flujo del aire no representan riesgo de contaminación, es decir, que el establecimiento cuente con la documentación aplicable que compruebe que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por personas, operaciones o máquinas, a zonas de mayor riesgo para el producto.

5.3.3.2. Suministro de Energía Eléctrica.

El suministro debe ser adecuado para satisfacer las necesidades de iluminación, requerimientos de operación y conexiones a tierra del equipo para evitar sobrecargas que puedan dañar las líneas de alimentación. Debe contarse con PNC's que indiquen la secuencia a seguir en caso de falla eléctrica para protección de equipo y producto en proceso.

5.3.3.3. Suministro de Agua para Inyección (API)

El establecimiento contará con las instalaciones para la obtención de agua tipo API y que para la cual se cuente con el protocolo de Validación del sistema que asegure que la obtención de agua necesaria para el proceso de llenado cumple con los requerimientos mínimos especificados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos u otro documento legal vigente.

La validación del sistema deberá asegurar que se está operando apropiadamente, con una confiabilidad que se base en el monitoreo de puntos de verificación específicos a través del muestreo claramente explícitos en los diagramas isométricos del sistema.

Las instalaciones de tratamiento de aguas deberán estar diseñadas, construidas y mantenidas, de forma que se asegure la producción fiable del agua de calidad API al igual que su almacenamiento y distribución.

5.3.3.4. Suministros de aire comprimido, vapor, oxígeno y otros gases.

Estos servicios deberán estar dotados de sistemas de filtración que garanticen que dichos fluidos no introduzcan alguna fuente de contaminación líquida o sólida.

5.3.3.5. Suministro de otros requerimientos.

Se contará con dispositivos de seguridad para el paso de materiales, equipo y personal, como es el caso de áreas diseñadas con dobles puertas y que posean sistemas que midan la sobrepresión del aire, temperatura y humedad, y alarmas que indiquen situaciones fuera de límite para dichos sistemas.

Las áreas poseerán salidas de seguridad, alarmas contra fuego y sistemas de intercomunicación con otras áreas involucradas que se localicen adyacentes al área de llenado.

5.3.4. Materias primas, materiales de empaque.

El control de materias primas y materiales de envase y empaque que estén involucrados, deberá estar sujeto a lo establecido en el capítulo VII de BPP's o de cualquier otro documento similar vigente.

5.3.4.1. Se contará con un programa de validación de proveedores que asegure la adherencia a las especificaciones de las materias primas y material de empaque para poder ser utilizadas en el proceso de fabricación, por lo cual el establecimiento debe contar con los certificados de análisis de los materiales a usar, emitidos por el fabricante.

5.3.4.2. Todos los materiales deberán ser mantenidos en condiciones que prevengan alguna posibilidad de contaminación en el transcurso desde el área de cuarentena al área de llenado. La vigilancia deberá ser realizada por el Depto. de Aseguramiento de la calidad, asegurando la integridad física, química y microbiológica de los materiales.

5.3.4.3. Todas las materias primas a utilizar y antes de ser preparadas para el llenado, deberán ser esterilizadas por un método que no modifique sus características físicas y químicas o que puedan alterar la calidad final del producto a obtener. El establecimiento contará con la documentación que demuestre la inalterabilidad de las materias primas después de su esterilización y que estas cumplen las especificaciones farmacopéicas para su utilización.

5.3.4.4. Los materiales de empaque como son frascos ampulla o viales y ampollitas deberán estar sometidos a procedimientos de lavado, secado, desprogenización y esterilización para su utilización en el llenado aséptico con el producto sólido o en solución. El tratamiento a cada material será específico según las características fisicoquímicas del mismo y se recomienda que su introducción al área aséptica se realice a través de homos y/o autoclaves dotados con doble puerta previamente cubierto el material con cajas esterilizadas de acero inoxidable.

5.3.4.5. Se contará con PNC's que involucren el tipo de actividad realizada donde sean utilizados los materiales para el proceso y las precauciones necesarias para la manipulación.

5.3.5. Operación de llenado.

5.3.5.1. Para la comprobación del buen funcionamiento de la operación de llenado, se le solicitará al establecimiento los PNO's involucrados con el llenado aséptico, en los cuales se adopten todas las medidas de seguridad para minimizar las posibilidades de contaminación durante el llenado, incluyendo las fases anteriores y posteriores de dicha operación.

5.3.5.2. Los PNO's para el llenado aséptico del producto deberán hacer hincapié en el mantenimiento de un nivel mínimo de actividades y un movimiento de personal controlado. Para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a movimientos enérgicos.

5.3.5.3. Se contará con el protocolo de validación del proceso de fabricación del producto donde se especifiquen los parámetros a controlar, condiciones de operación y los controles del proceso utilizados para realizar la validación como son esterilidad, prógenos, material particulado, potencia y uniformidad de contenido.

5.3.5.4. El personal operario de máquinas llenadoras deberá conocer y aplicar correctamente los PNO's relacionados con la operación de llenado.

5.3.5.5. Se contará con bitácoras de trabajo para cada actividad que se realice en el área aseptica que indiquen de manera secuencial, los materiales o productos procesados, y contendrán los siguientes datos como mínimo, cada vez que se emplee, se calibre o se dé mantenimiento al área o equipo en cuestión.

- a) Nombre del área o equipo.
- b) Fecha
- c) Material(es) o producto(s) procesado(s) en la fecha indicada y el número de lote correspondiente.
- d) Operaciones de calibración o mantenimiento preventivo efectuadas, cuando las hubiere.
- e) Identificación del supervisor o encargado del área o equipo.

5.3.6. Verificación de control de calidad.

5.3.6.1. Se contará por parte del establecimiento, con instalaciones, equipó, aparatos, reactivos, estándares de referencia vigentes, métodos analíticos validados y material de vidrio en general para llevar a cabo los controles analíticos para la operación de llenado y demás fases del proceso.

5.3.6.2. Se contará por parte del Depto. de Aseguramiento de la calidad un programa de ejecución de Auditorías Internas que demuestre la capacidad del establecimiento para la mejora de la calidad y la realización de acciones correctivas.

5.3.6.3. El establecimiento contará con un sistema de mantenimiento de documentación y registros que demuestren la sujeción a BPF's; la documentación que es aplicable al proceso de auditoría se presenta a continuación:

- a) Componentes del producto y materiales
- b) formulación del producto
- c) Procedimientos de fabricación
- d) Especificaciones
- e) Métodos analíticos validados
- f) Protocolos de estudios de estabilidad
- g) Calificación de instalación de áreas y equipo

5.3.6.4. El Depto. de Control de Calidad contará con métodos estadísticos planeados que aseguren el correcto procesamiento de datos concernientes a la calidad de los productos inyectables, los cuales pueden involucrar programas de software, diseño de experimentos, límites de aceptación, etc.

6. Desarrollo de la Auditoría.

6.1. El desarrollo de la auditoría será ejecutado conforme a la planeación estipulada por la Jefatura y la Dirección, observándose las bases del artículo 401 de la Ley General de Salud.

6.1.1. La selección del establecimiento y frecuencia para la realización de la Auditoría, será conforme a los programas de visita de verificación estipulados por la Jefatura.

6.2. La selección de auditores estará sujeta a la extensión e importancia del área u operación a auditar, y del número disponible o asignado de personal capacitado para realizar la auditoría. El Jefe de Control de Establecimientos asignará las responsabilidades del grupo auditor que emitirá el informe y la coordinación del seguimiento de acciones correctivas para el cierre de auditoría.

6.2.1. El establecimiento sujeto a auditoría será avisado en un término no mayor a cinco días hábiles después de la asignación, vía fax, oficio o cualquier otro medio en el cual se especifique:

6.2.1.1. Fecha y hora de inicio hasta el cierre de la auditoría.

6.2.1.2. Objetivos.

6.2.1.3. Programa de trabajo.

6.2.1.4. Nombre del auditor líder e integrantes del grupo auditor

6.2.1.5. Área(s) sujeta(s) a auditoría.

6.2.1.6. Actividades a realizar.

6.2.1.7. Responsables de cada actividad.

6.2.1.8. Fecha de reunión previa a la auditoría.

6.2.1.9. Fecha de entrega del reporte de desviaciones encontradas.

6.2.1.10. Fecha de seguimiento de acciones correctivas.

6.3. La realización de auditoría incluirá las actividades de verificación del área contempladas en el apartado 5 con la aplicación de la cédula de verificación incluida en el anexo del presente procedimiento.

6.3.1. Se verificarán todas aquellas evidencias objetivas del área a verificar, comparándolas con los requisitos y especificaciones de la normatividad existente aplicable.

6.3.1.1. Se verificará la aplicación de la documentación que soporta el sistema de calidad para la fabricación de inyectables, por medio de entrevistas, muestreo y rastreo.

6.3.1.2. Las desviaciones encontradas durante la ejecución de la auditoría serán clasificadas en críticas, mayores y menores según la repercusión en la calidad final del producto. Cualquier posible desviación o

irregularidad será confirmada para identificar la causa y efecto, permitiendo que el establecimiento por medio de algún representante del Depto. de Aseguramiento de la Calidad, pueda objetar o explicar de manera lógica, objetiva, satisfactoria y documentada con referencias de soporte sobre las desviaciones encontradas por el grupo auditor asegurándose que la desviación encontrada es fortuita o sistemática.

6.3.1.3. Posteriormente al registro de desviaciones, el grupo auditor realizará revisiones, resúmenes, observaciones y conclusiones sobre las evidencias halladas, elaborando el reporte preliminar y una solicitud de acciones correctivas.

6.3.1.4. El grupo auditor sostendrá una reunión con representantes del establecimiento auditado haciéndose entrega del informe preliminar para discutir cualquier aclaración sobre el reporte presentado.

6.3.1.5. Será solicitado al establecimiento un plan de acciones correctivas, fijando la fecha de conclusión de las mismas.

6.3.2. La elaboración del informe final de auditoría por parte del grupo auditor será discutido y aprobado por el Jefe de Control de Establecimientos y el Director de Regulación Sanitaria antes de ser enviado al establecimiento auditado, con lo cual se pretende definir el grado de implementación del sistema de calidad del fabricante.

6.3.2.1. Se solicitará al establecimiento un programa de acciones correctivas que especifique la efectividad de las acciones para ser consideradas como seguras y concluidas dentro de lo programado.

6.3.3. El establecimiento será sometido a acciones de verificación del seguimiento de acciones correctivas para la evaluación de la calidad de productos inyectables fabricados por el establecimiento, al tiempo que le será proporcionado el informe final de auditoría donde se especificará la capacidad real del establecimiento para mantener y mejorar su sistema de calidad para la fabricación de inyectables.

irregularidad será confirmada para identificar la causa y efecto, permitiendo que el establecimiento por medio de algún representante del Depto. de Aseguramiento de la Calidad, puede objetar o explicar de manera lógica, objetiva, satisfactoria y documentada con referencias de soporte sobre las desviaciones encontradas por el grupo auditor asegurándose que la desviación encontrada es fortuita o sistemática.

6.3.1.3. Posteriormente al registro de desviaciones, el grupo auditor realizará revisiones, resúmenes, observaciones y conclusiones sobre las evidencias halladas, elaborando el reporte preliminar y una solicitud de acciones correctivas.

6.3.1.4. El grupo auditor sostendrá una reunión con representantes del establecimiento auditado haciéndose entrega del informe preliminar para discutir cualquier aclaración sobre el reporte presentado.

6.3.1.5. Será solicitado al establecimiento un plan de acciones correctivas, fijando la fecha de conclusión de las mismas.

6.3.2. La elaboración del informe final de auditoría por parte del grupo auditor será discutido y aprobado por el Jefe de Control de Establecimientos y el Director de Regulación Sanitaria antes de ser enviado al establecimiento auditado, con lo cual se pretende definir el grado de implementación del sistema de calidad del fabricante.

6.3.2.1. Se solicitará al establecimiento un programa de acciones correctivas que especifique la efectividad de las acciones para ser consideradas como seguras y concluidas dentro de lo programado.

6.3.3. El establecimiento será sometido a acciones de verificación del seguimiento de acciones correctivas para la evaluación de la calidad de productos inyectables fabricados por el establecimiento, al tiempo que le será proporcionado el informe final de auditoría donde se especificará la capacidad real del establecimiento para mantener y mejorar su sistema de calidad para la fabricación de inyectables.

GLOSARIO.

ACCION CORRECTIVA.- Acción tomada para eliminar de raíz la causa y síntoma de una desviación no deseada existente o incumplimiento, a fin de evitar su recurrencia.

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.- Es el conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa con el objeto de brindar la confianza apropiada, de que un producto o servicio cumple con los requisitos especificados.

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION (BPF's).- Conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar, en todo momento, la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza, etc.

CALIDAD.- Comúnmente involucra el conjunto de propiedades y características de un producto o servicio que le confieren la aptitud para satisfacer las necesidades explícitas o implícitas preestablecidas".

CONTROL DE CALIDAD.- Conjunto de métodos y actividades de carácter operativo, que se utilizan para satisfacer el cumplimiento de los requisitos de calidad establecidos (inspección, pruebas y análisis)

CONTROL TOTAL DE LA CALIDAD.- Conjunto de esfuerzos efectivos de los diferentes grupos de una organización para la integración del desarrollo del mantenimiento y de la superación de la calidad de un producto, con el fin de hacer posible fabricación y servicio, a satisfacción completa del consumidor y al nivel más económico.

CUMPLIMIENTO.- Indicación afirmativa o juicio, de que un proveedor de un servicio o producto, ha cumplido con los requisitos establecidos en las especificaciones, un contrato o regulación, así como el grado de cumplimiento de estos requisitos.

DESVIACION CRITICA.- Características defectivas que producen efectos significativos en la calidad del producto. Existe una alta probabilidad de obtener producto rechazado o de provocar una respuesta fisiológica adversa para el consumidor.

DESVIACION CRITICA.- Características defectivas que producen efectos significativos en la calidad del producto. Existe una alta probabilidad de obtener producto rechazado o de provocar una respuesta fisiológica adversa para el consumidor.

DESVIACION MAYOR.- Características defectivas que reducen la utilidad, calidad o venta del producto pero sin causar daño al consumidor.

DESVIACION MENOR.- Aquellos defectos característicos de la calidad que tienen una baja probabilidad de afectar la calidad de un producto.

DOCUMENTACION.- Todos los PEO's/PNO's , especificaciones, manuales, licencias, permisos,, autorizaciones,, entre otros, existentes en un establecimiento de la Industria Químico-Farmacéutica.

DOCUMENTO MAESTRO.- Instrucciones escritas y detalladas de las operaciones de cualquier proceso que se aplica en un establecimiento dedicado al proceso de medicamentos y productos biológicos para uso humano, que sirve para ilustrar y controlar un hecho.

ESPECIFICACION.- Documento que establece los requisitos o exigencias que el producto o servicio debe cumplir.

ESTANDAR.- Documento resultante del esfuerzo particular de estandarización aprobado por una autoridad reconocida.

ESTANDAR DE AUDITORIA.- Descripción auténtica de las características esenciales de las auditorías, que reflejan las prácticas actuales.

LINEAMIENTOS.- Instrucciones documentadas que son consideradas buenas prácticas pero que no son mandatorias.

NO-CONFORMIDAD.- Desviación de una característica de calidad respecto a su requisito, nivel o estado de diseño, que ocurre con severidad de tal forma que produce a un producto o servicio asociado el no cumplir con los requisitos especificados.

ORGANIZACION.- Conjunto de reglas que determinan un orden para establecer armonía en las partes que integran la estructura de un Sistema de Calidad óptimo en el proceso de fabricación de medicamentos.

PLAN DE CALIDAD.- Establece las prácticas operativas, los procedimientos, los recursos y la secuencia de las actividades relevantes de calidad, referentes a un producto, servicio, contrato o proyecto en particular.

POLITICA DE CALIDAD.- Establece el conjunto de directrices y objetivos generales de una empresa relativos a la calidad y que son formalmente expresados, establecidos y aprobados por la alta Dirección.

REVISION DEL SISTEMA DE CALIDAD.- Evaluación formal efectuada por la alta dirección de una organización del estado y la adecuación del Sistema de Calidad en relación de la Política de Calidad y a los nuevos objetivos resultado del cambio y evolución de las circunstancias.

VERIFICACION.- Actividad de revisar, inspeccionar, probar, checar, auditar, o cualquier otra similar, con el fin de establecer y documentar si los procesos, productos, servicios o documentos cumplen con los requisitos especificados.

BIBLIOGRAFIA.

- 1) Bojallí J. Gestión Dinámica de Calidad. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 21(4), 1990
- 2) Normas Mexicanas para Sistemas de Calidad NMX-CC-1-16 1990 SECOFI (DGN), México, 1990.
- 3) Lock D., Smith D J., "Como Gerenciar la Calidad Total", Edit. Legis, Colombia, pag. 58-84, (1990)
- 4) Munro-faure L., "La Calidad Total en Acción". Edit. Financial Times, España, pag. 17-34, 99-124, (1994)
- 5) Memorias del Primer Taller sobre Auditorías de Calidad, Subsecretaria de Regulación y Fomento Sanitario, México, 1994.
- 6) Juran J M "Quality Control Handbook", 3^a ed., Edit McGraw-Hill, USA, pag 620-654 1995
- 7) Lachman L., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3^a edición, 1966, USA, pag. 804-816.
- 8) Remington, "Farmacia de Remington", vol. I y II, 17^a ed., Edit. Medica Panamericana, 1965, Argentina, pag 2013-2017.
- 9) Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéuticas, 3^a ed., Comisión interinstitucional de prácticas adecuadas de manufactura para la industria farmacéutica A. C. (CIPAM), 1987, México.
- 10) Meffer R., Nally J., Implementary Total Quality in the Pharmaceutical Industry, Pharmaceutical Technology, 5(9), 1991.

- 11) Letir, A., Good Pharmaceutical manufacturing practices, Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(6 y 7), 853-860, 1987.
- 12) Hanna S.A., Quality Assurance, Drug Development and Industrial Pharmacy, 5(6 y 7), 864-894, 1984
- 13) Boehlert J.P., "Pharmaceutical Quality - A 15 year retrospective", Pharmaceutical Technology, Especial 15 years, 36-44, 1992.
- 14) Bryant, R., "The pharmaceutical Quality Control, Handbook", Edit. Aster Publishing, USA, 77-95, (1984).
- 15) Slokey J. R., A different approach to the quality audit, Pharmaceutical Technology, 12(10), 1988.
- 16) Lee J. Y., Documentation requirements for preapproval inspections, Pharmaceutical Technology, 17(3), pp.154-164, 1993.
- 17) Cooper M.S., "Quality in the pharmaceutical industry", vol. 3, Edit. Academic Press, USA, 1105-143, (1979).
- 18) Stellon R.C., Compliance Program for auditing the chemistry, manufacturing and controls section of NDAs and ANDAs, Journal of Parenteral Science and Technology, 47(4), págs. 181-182, 1993.
- 19) Frieben W. R., Sterile product manufacturing technology, Journal of Parenteral Science and Technology, 46(3), 85-88, 1992.
- 20) International pharmaceutical federation, Validation and environmental monitoring of aseptic processing, Journal of Parenteral Science and Technology, 44(5), 272-277, 1990.

- 21)Turco S., "Sterile dosage forms", 3^a ed., Edit. Lea and Febiger, USA, 36-63, (1987).
- 22)Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura, Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para cuartos limpios, 1989, México, pp 3-5, 11-14.
- 23)Lachman L., Lieberman H.A., "Pharmaceutical Dosage Forms "Parenteral Medications" Vol. 1, Edit. Marcel Dekker, inc., USA, 427-455, (1984)
- 24)Schroeder, H.G., Delluca P.P., Theoretical aspects of sterile filtration and integrity testing, Pharmaceutical Technology, 11(6), 86-90, 1987.
- 25)Chral, S.S., Integrity test for filter Systems, Pharmaceutical Technology, 12(10), 62-71, 1988.
- 26)Ley General de Salud y disposiciones complementarias, 13^a de., Edit. Porrúa, México, 1996.
- 27)Ministerio de Sanidad y Consumo, Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Europea, Edit. Agisa, España, 1992.
- 28)Manual de Operación de Investigación, Food & Drug Administration, U.S.A., 1992.
- 29)Guía de Inspección F.D.A. para la fabricación de medicamentos estériles.
- 30)Guía para la evaluación de inspecciones de procesos estériles, Programa 7356.002A, Food & Drug Administration, U.S.A.
- 31)Proyecto de Norma Oficial, NOM-059-SSA-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica, Diario Oficial de la Federación, 24 de Noviembre de 1996.