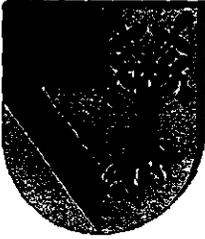


308917



UNIVERSIDAD PANAMERICANA

38

Escuela de Ingeniería

2ej

con estudios incorporados a la  
Universidad Nacional Autónoma de México

**DISEÑO DE UN SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE  
CALIDAD PARA UNA EMPRESA DEL SECTOR  
FARMACÉUTICO CON EXPORTACIONES.**

**TESIS PROFESIONAL**

que para obtener el título de:  
Ingeniero Mecánico Electricista

Area:

**INGENIERÍA INDUSTRIAL**

Presenta:

**Enrique Porras Serrano**

Dir. Ing. Alfredo González Ruiz.

México, D.F.

1998.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

3 64184



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.

***A Mónica, mi esposa e inspiración,  
pues con su amor y comprensión  
es fácil andar cualquier camino  
por arduo que éste sea.***

**A mi padre Efrén,  
por haber impreso en mi ser  
con su amor, ejemplo y apoyo  
los principios de un hombre  
íntegro y feliz.**

**A mis Hermanas,  
Lili, Celina, Catalina,  
Mariana, Mónica y Carmen,  
por su cariño y apoyo, en especial  
por haberme aguantado tanto.**

**A todos los que hicieron esto  
posible, pues han dejado en mi  
una huella imborrable.**

## Índice

Introducción	1
¿Qué es Calidad?	2
Historia del aseguramiento de calidad y buenas prácticas de manufactura	4
<b>1 Liderazgo.</b>	<b>11</b>
1.1 Roles y Responsabilidades	11
1.1.1 Declaración de la Misión	11
1.1.2 Comportamiento de Liderazgo	12
1.2 Organizándose para la Calidad	12
1.2.1 Responsabilidades de Desarrollo de Productos	12
1.2.2 Responsabilidades de la Planta	13
1.2.3 Responsabilidades de Aseguramiento de Calidad	13
1.2.4 Relaciones de Autoridad y Dependencia	13
1.3 Fijación de Metas y Revisión de Resultados	15
1.4 Recompensa y Reconocimiento	15
1.5 Cómo Evaluar el Liderazgo	16
1.6 Aprendiendo de Otros	16
<b>2 Entrenamiento</b>	<b>18</b>
2.1 Principios Generales	18
2.1.1 Calificación y Certificación	19
2.1.2 Documentación Escrita	19
2.1.3 Calificación de Consultores	19
2.2 Aseguramiento de Calidad y Buenas Prácticas de Manufactura	20
2.2.1 Alcance de los entrenamientos	20
2.3 Trabajo Específico	21
2.4 Estadística	21
2.5 Calidad Total	21
2.6 Cómo Evaluar Entrenamiento	22
2.7 Aprendiendo de Otros	22
<b>3 Diseño Construcción e Instalación</b>	<b>23</b>
3.1 Principios Generales	24
3.1.1 Involucración de Aseguramiento de Calidad	24
3.1.2 Adecuado para el Propósito	24
3.1.3 Flujo de Materiales y Personal	24
3.1.4 Protección del Medio Ambiente	24
3.1.5 Espacios y Disposición Adecuados	25

3.2 Instalaciones	26
3.2.1 Materiales de Construcción	26
3.2.2 Diseño Limpio y Sanitario	27
3.2.3 Areas de Comedor y Baños	28
3.2.4 Iluminación y Ventilación	28
3.3 Equipos de Fabricación y Empaque	29
3.3.1 Materiales de Construcción	29
3.3.2 Diseño Limpio y Sanitario	29
3.4 Sistema de Tratamiento de Agua	34
3.4.1 Control Microbiológico	34
3.5 Laboratorio	37
3.6 Areas de Almacenamiento	37
3.6.1 Almacenamiento a Granel	38
3.7 Cómo Evaluar Diseño, Construcción e Instalación	38
3.8 Aprendiendo de Otros	39
4 Tarjetas de Fórmula, Especificaciones y Estándares	40
4.1 Principios Generales	40
4.1.1 Métodos para Establecer Requerimientos	41
4.1.2 Revisión y Aprobación	41
4.1.3 Distribución y Control	41
4.1.4 Control de Cambio	42
4.2 Tarjetas Fórmula	42
4.2.1 Descripción Adecuada del Producto	43
4.3 Especificaciones de Materias Primas	43
4.4 Materiales de Empaque	44
4.4.1 Especificaciones Relevantes para Productos y Equipos	44
4.5 Métodos de Ensayo (Analíticos, Microbiológicos y de Empaque)	45
4.6 Sistemas de Ensayo de Estabilidad y Fecha de Expiración	45
4.6.1 Protocolo Establecido	45
4.6.2 Métodos de Indicación de Estabilidad	46
4.6.3 Fechas de Vencimiento Respaldados por Datos de Estabilidad	46
4.6.4 Control de Cambio	46
4.7 Sistemas de Estándares de Manufactura	47
4.7.1 Estándares de Fabricación	47
4.7.2 Estándares de Empaque	47
4.8 Cómo Medir Tarjetas de Fórmula, Especificaciones y Estándares	47
4.9 Aprendiendo de Otros	48
5 Procedimientos Escritos	49
5.1 Principios Generales	49
5.1.1 Formato Consistente	51

5.2 Control y Aprobación	51
5.2.1 Control de Cambios	52
5.2.2 Revisiones Periódicas	52
5.3 Cómo Evaluar Procedimientos Escritos	52
5.4 Aprendiendo de Otros	53
6 Validación	54
6.1 Principios Generales	55
6.1.1 Procedimiento de Validación	55
6.1.2 Protocolo	55
6.1.3 Documentación	56
6.1.4 Proceso de Aprobación	56
6.2 Control de Cambios	56
6.3 Producto	57
6.3.1 Seguimiento del Proceso de Desarrollo	57
6.3.2 Seguridad y Eficacia Probadas	57
6.4 Validación del Proceso	58
6.4.1 Calificación de la Instalación	58
6.4.2 Calificación de la Operación	58
6.4.3 Calificación del Desempeño	59
6.4.4 Validación Prospectiva	59
6.4.5 Validación Concurrente	60
6.4.6 Validación Retrospectiva	60
6.5 Limpieza y Sanitización	61
6.5.1 Remoción de Productos	61
6.5.2 Remoción de Agentes Limpiadores	63
6.5.3 Remoción de Microbios y Otros Contaminantes	63
6.6 Vendedores y Proveedores.	63
6.7 Métodos de Prueba	64
6.7.1 Requerimientos	64
6.7.2 Métodos Precisos, Exactos y Reproducibles	64
6.7.3 Linealidad, Especificidad, Sensibilidad y Solidez	
Determinadas	65
6.7.4 Verificación	66
6.8 Sistemas de Cómputo	66
6.8.1 Análisis de la Fuente de Códigos	67
6.8.2 Seguridad de la Información	68
6.9 Cómo Evaluar Validaciones	70
6.10 Aprendiendo de Otros	71
7 Orden, Limpieza, Control de Plagas, Sanitización y Mantenimiento	73
7.1 Principios Generales	74
7.1.1 Registros de Mantenimiento	74

7.2 Orden y Limpieza	75
7.2.1 Disposición de la Basura	76
7.2.2 Instalaciones para el Personal	76
7.3 Control de Plagas	77
7.3.1 Pesticidas Aprobados	77
7.3.2 Técnicas Apropriadas de Control	77
7.3.3 Supervisión de Contratistas	78
7.4 Sanitización	78
7.4.1 Químicos Aprobados	80
7.5 Mantenimiento Preventivo	81
7.5.1 Mantenimiento de Equipo	81
7.5.2 Instalación de Mantenimiento	82
7.5.3 Condiciones de los Talleres	83
7.6 Cómo Evaluar Orden, Limpieza, Control de Plagas, Sanitización y Mantenimiento	83
7.7 Aprendiendo de Otros	85
8 Materiales de Partida	87
8.1 Principios Generales	87
8.1.1 Manejo y Aprobación de Proveedores	87
8.1.2 Cumplimiento de las Especificaciones	88
8.1.3 Muestreo y Pruebas	88
8.1.4 Aprobación, Rechazo, Destrucción	90
8.1.5 Almacenaje y Control de Aprobación	90
8.2 Materias Primas y Materiales de Empaque	91
8.2.1 Conciliación	91
8.2.2 Certificados de Análisis	91
8.3 Procesos de Tratamiento de Agua	92
8.3.1 Controles Microbiológicos	93
8.3.2 Pruebas Apropriadas	94
8.4 Etiquetas y Material Impreso	94
8.4.1 Control	94
8.4.2 Almacenamiento	95
8.4.3 Conciliación	96
8.5 Otros Materiales que Tienen Contacto con el Producto	96
8.5.1 Agua no Procesada	96
8.5.2 Vapor	96
8.5.3 Gases	97
8.6 Cómo Evaluar Materiales	97
8.7 Aprendiendo de Otros	98

9 Procesos	101
9.1 Personal	101
9.1.1 Higiene	101
9.2 Equipo	102
9.2.1 Identificación	102
9.2.2 Calibración	102
9.2.3 Establecimiento de Puntos de Centro.	103
9.3 Operación de Fabricación	104
9.3.1 Limpieza de la Línea	104
9.3.2 Materiales	104
9.3.3 Procedimientos Escritos que calcen con la Práctica Actual	105
9.3.4 Manejo de Desviaciones en el Procedimiento	105
9.3.5 Muestreo	106
9.3.6 Rendimiento	106
9.4 Materiales Incidentales	106
9.4.1 Lubricantes de Grado Alimenticio	106
9.4.2 Materiales para Limpieza	107
9.4.3 Almacenaje Controlado y Aislado	107
9.5 Reciclaje dentro del Proceso	107
9.6 Mezcla y Reproceso	107
9.6.1 Aprobación requerida de aseguramiento de calidad y desarrollo de productos	107
9.6.2 Procedimiento Específico para cada Situación	108
9.7 Consideraciones Ambientales	108
9.7.1 Temperatura, Humedad y Sistemas de Control de Polvos	108
9.7.2 Limpieza Apropiaada	108
9.7.3 Almacenaje del equipo auxiliar	109
9.8 Cómo Evaluar Procesos	109
9.9 Aprendiendo de Otros	110
10 Operaciones de Empaque	111
10.1 Personal	111
10.1.1 Personal Adecuado	111
10.1.2 Higiene	111
10.2 Equipo	112
10.2.1 Identificación	112
10.2.2 Calibración	112
10.2.3 Líneas de Centros	113
10.3 Operaciones de Empaque	113
10.3.1 Limpieza de la Línea	113
10.3.2 Materiales	114
10.3.3 La Práctica Real Concuerta con los Procedimientos Escritos	114

10.3.4 Manejo de las Desviaciones al Procedimiento	114
10.3.5 Muestreo y Revisiones de Calidad en la Línea	115
10.3.6 Programa de Retención de Muestras	115
10.3.7 Conciliación	116
10.4 Codificación del Lote y Fecha de Expiración	116
10.4.1 Sistema de Codificación Consistente	116
10.4.2 Legibilidad y Ubicación	117
10.4.3 Unión de los Empaques Primario y Secundario	117
10.5 Materiales Adicionales	118
10.6 Procedimientos de Reproceso	118
10.7 Consideraciones Ambientales	119
10.8 Cómo Evaluar las Operaciones de Empaque	120
10.9 Aprendiendo de Otros	121
11 Almacenamiento y Manejo de Producto Terminado	123
11.1 Almacenamiento y Manejo	123
11.1.1 Separación de productos	123
11.1.2 Control de Daño	123
11.1.3 Operación y Mantenimiento de Equipos	124
11.1.4 Control Ambiental	125
11.2 Manejo de Reenvasado	125
11.2.1 Procedimiento Establecido	125
11.2.2 Condiciones Adecuadas	126
11.2.3 Manejo del Seguimiento a los Lotes	126
11.2.4 Control de Materiales	126
11.3 Productos Devueltos del Comercio	127
11.3.1 Control de Productos	127
11.3.2 Disposición y Liberación	127
11.3.3 Seguimiento del Lote	128
11.4 Saneamiento	128
11.5 Control de Inventario	129
11.6 Cómo Evaluar el Almacenamiento y Manejo de Producto Terminado	129
11.7 Aprendiendo de Otros	130
12 Controles de Laboratorio	131
12.1 Equipo	131
12.2 Métodos y Procedimientos	132
12.3 Evaluación Sensitiva	133
12.3.1 Panelistas Calificados	133
12.3.2 Requerimientos Especiales de Edificio	134

12.4	Reactivos Químicos y Medios	134
12.4.1	Sistema de Estandarización de Reactivos	134
12.4.2	Control de Vencimiento	135
12.4.3	Sistemas de Etiquetado	135
12.4.4	Condiciones de Almacenamiento	135
12.4.5	Control de Medios Microbiológicos	136
12.5	Mantenimiento de Registros y Documentación	136
12.5.1	Documentación Analítica	136
12.5.2	Seguimiento de Muestras y Fechas	137
12.6	Sistema de Verificación y Medidas	138
12.7	Manejo de los Resultados Fuera de Especificaciones	138
12.8	Cómo Evaluar Controles de Laboratorio	139
12.9	Aprendiendo de Otros	140
13	Control de Proceso	141
13.1	Conceptos Generales	141
13.2	Estrategia de Control de Proceso	147
13.3	Líneas de Centro y Control de Fórmulación	147
13.4	Verificación de la Marcha de Sistemas de Control de Proceso Automáticos	148
13.5	Control de Proceso de Lote	149
13.6	Cómo Evaluar el Control de Proceso	149
13.7	Aprendiendo de Otros	150
14	Control y Liberación de Producto en Proceso y Terminado	151
14.1	Sistema de Liberación en el Proceso	151
14.2	Sistema de Liberación para Embarques	152
14.3	Manejo de las desviaciones de Producto Terminado	153
14.4	Control de Estado, sistema de Espera y Disposiciones	154
14.4.1	Control de Estado	154
14.4.2	Control de Productos Fuera de Especificación	154
14.5	Desecho de Producto y Materiales de Desperdicio	155
14.6	Seguimiento y Recuperación	156
14.6.1	Seguimiento del Lote	156
14.6.2	Registros	156
14.6.3	Plan de Recuperación	156
14.7	Cómo Evaluar el Control y Liberación de Producto en Proceso y Terminado	157
14.8	Aprendiendo de Otros	158

15 Registros	159
15.1 Principios Generales	159
15.1.1 Exactitud, Completa y Permanente	159
15.1.2 Procedimiento para Corrección de Error	160
15.1.3 Almacenamiento, Seguridad y Recuperación	160
15.1.4 Retención Apropiaada	160
15.2 Registros de Materiales	161
15.2.1 Contenido del Registro	161
15.2.2 Inventario y Tratamiento	161
15.2.3 Rastreo de Lote	162
15.3 Registros de Equipos	162
15.3.1 Registros de Limpieza y Sanitización	162
15.3.2 Calibración y Mantenimiento	162
15.3.3 Tratamiento	163
15.4 Registros de Fabricación y Empaque	163
15.4.1 Registros Maestros de Producción	163
15.4.2 Documentación Opcional	164
15.5 Registros de Laboratorio	166
15.5.1 Datos Analíticos	166
15.5.2 Datos de Desarrollo	167
15.6 Otros Registros	169
15.6.1 Control de Plagas	169
15.6.2 Distribución	169
15.6.3 Entrenamiento	169
15.6.4 Reclamo de Consumidores	170
15.7 Cómo Evaluar Registros	170
15.8 Aprendiendo de Otros	171
16 Programa de Auto Mejora	172
16.1 Principios Generales	172
16.2 Participación	173
16.3 Proceso de Auditoría	174
16.4 Planes de Mejora	175
16.5 Ejecución y Seguimiento	175
16.6 Cómo Evaluar el Programa de Auto Mejora	176
16.7 Aprendiendo de Otros	176
17 Reclamos	177
17.1 Sistema de Reclamos	177
17.2 Investigación y Acción	178
17.3 Cómo Evaluar Reclamos	179
17.4 Aprendiendo de Otros	180

18 Seguimiento y Mejora de los Resultados de los Sistemas de Calidad	181
18.1 Principios Generales	181
18.2 Auditorías de Aseguramiento de Calidad	182
18.3 Incidentes de Calidad	182
18.3.1 Incidentes Reportados e Investigados	182
18.3.1.1 Investigación Multi Causa de Incidentes	183
18.3.1.2 Categorías de Causa y Causas Básicas	184
18.3.2 Seguimiento al Costo de los Incidentes	185
18.3.2.1 Costo de Calidad	185
18.3.2.2 Costo de Categorías de Calidad	185
18.4 Confiabilidad de la Calidad del Producto	187
18.5 Cómo Evaluar el Seguimiento y Mejora de los Resultados de los Sistemas de Calidad	188
18.6 Aprendiendo de Otros	188
19 Responsabilidad por Contratistas	189
19.1 Principios Generales	189
19.2 Sistema de Selección del Contratista	190
19.3 Rendimiento de la Producción Continua del Contratista	190
19.4 Cómo Evaluar la Responsabilidad por Contratistas	191
19.5 Aprendiendo de Otros	191
Conclusiones	192
Bibliografía	196

## Introducción

La introducción fue dividida en tres partes, la primera que nos trata de responder la pregunta ¿por qué esta tesis? y ¿qué forma sigue?, la segunda nos sitúa en el concepto de calidad que manejaremos a lo largo de la tesis y la tercera nos trata de mostrar históricamente el porqué son necesarios los sistemas de calidad con ejemplos gráficos en el sector de productos farmacéuticos.

Esta tesis está diseñada para aumentar la comprensión de los principios de Aseguramiento de Calidad, los cuales abordaremos con un enfoque general o de concepto, ya que en función de los recursos y la tecnología o automatización de la industria de la transformación en la que traten de implementar, dichos principios tomarán sus matices operativos. Por ejemplo una bitácora de producción podrá ser documentada en una libreta escrita a mano, en un archivo electrónico o alimentada directamente desde una computadora maestra en las líneas de producción.

El resultado que se espera es robustecer los Sistemas de Calidad. Ya que buenos sistemas de calidad darán como resultado un desarrollo más efectivo de los productos, con estudios que son científicamente válidos y que se completan en menos tiempo. Dentro de la Industria de la transformación, el robustecer los sistemas de calidad dará como resultado productos de mayor calidad, operaciones más confiables y menos desperdicio y reprocesos. Con buenos sistemas tanto en desarrollo de productos como en las plantas productivas, todas nuestras actividades serán más saludables.

La tesis está dividida en diecinueve capítulos que se relacionan con las diferentes áreas y procesos que intervienen en el diseño, la producción y la distribución de un producto, éstos podrían ser incluidos unos en otros, sin embargo la división que se presenta aunque extensa pretende dar el énfasis adecuado a cada uno de los puntos que son críticos en el proceso de la manufactura.

Al final de cada capítulo se incluyó una sección en la que se trata de resaltar la importancia del capítulo en cuestión por medio de situaciones vividas en épocas pasadas, en diferentes plantas de producción, en diferentes tiempos y en casi todos los sectores de producto (farmacéuticos, detergentes, cuidado de la belleza, higiénicos y alimenticios).

A lo largo de los 50 años en México de la compañía para la cual se desarrolló e implementó este material se han presentado diferentes situaciones, desde la adquisición de marcas y plantas productoras, lo cual lleva una adopción de filosofías de calidad diferentes, pasando por la respuesta a los nuevos y cambiantes estándares de calidad principalmente afectados por las agencias reguladoras así como por las leyes de comercio de los diferentes países al entrar a una economía global, hasta la venta de marcas y con ellas de sus plantas manufactureras.

Estas situaciones tan diversas habían generado que dentro de una sola compañía con diferentes sectores de producto existieran sistemas de calidad diferentes e incluso en algunos casos opuestos entre sí en algunos aspectos. Este material se desarrolló en el afán de unificar criterios de calidad a lo largo de la compañía, naciendo así los principios de Aseguramiento de Calidad que en esta ocasión hemos dividido en diecinueve capítulos.

Como es de suponerse, en función del tipo de producto que se trate será el énfasis puesto a cada uno de los principios, pero para todos y cada uno de los productos que en esta compañía se manufacturen o distribuyan el espíritu de los diecinueve principios estará presente y serán criterios para evaluar el desempeño y la solidez de los sistemas de calidad en las diferentes operaciones.

## ¿Qué es Calidad?

Calidad puede definirse como "Apto para el Uso". Un Cadillac que tenga todas las características definidas de un Cadillac, es un auto de calidad. De igual manera, un Volkswagen, también es un auto de calidad. NO existen los grados de calidad. Si un artículo no cumple con los estándares, no debe describirse como de calidad deficiente, sino como totalmente inaceptable.

Un producto de calidad se elabora a un estándar definido, basado en datos fidedignos del consumidor. Esto vale tanto para un automóvil, un "shampoo" o incluso una tesis profesional. Una vez que se establece este estándar, no debe ser acomodado. Estos estándares y los procedimientos necesarios para su implantación y operación son la base del Aseguramiento de Calidad.

Phil Crosby, un experto mundial en calidad, describió dos diferentes estilos de administración de la calidad: "Ballet" y "Hockey"

En el estilo "Ballet", cada cual trabaja en un esquema y coreografía predeterminados. Los bailarines son entrenados y ensayados en los pasos particulares de la coreografía, como lo son los músicos en todas las líneas de la partitura.

Los escenarios e iluminación están diseñados para calzar con el tamaño del escenario y los movimientos de los ejecutantes. Todos, desde el director hasta el portero del teatro tienen un papel que desempeñar en un todo integrado.

Durante la primera función, puede que algunas de las partes no funcionen según el plan, pero las cosas mejorarán a medida que el "ballet" se repita noche a noche. El proceso se torna confiable y eficiente.

En el estilo "Hockey", todos tienen un uniforme y conocen las reglas. Tienen reuniones, tácticas y entienden que tienen que vencer a todos los demás equipos de su liga. Cada partido es diferente y el resultado no se puede predecir.

Para extender la analogía a un ambiente de producción, todos nuestros departamentos están en la misma liga, pero tienen sus propios programas de actividades y objetivos.

Para fortalecer los Sistemas de Calidad, se requiere del estilo "Ballet" de administración, en donde los planes y propósitos de cada departamento y cada persona están dirigidas a la única meta; que es la de elaborar productos de calidad.

El costo de la no calidad en una compañía multinacional se ha estimado que sobrepasaba los \$ 15 millones de dólares en 1994, pero esta cifra se basa sólo en aquellos incidentes de calidad que se han reportado. El costo verdadero podría ser mucho mayor porque el estimado sólo se basó en un pequeño porcentaje de lugares que habían reportado incidentes. Lo que estamos viendo puede ser sólo la punta de un "iceberg".

Además de ahorrar millones de dólares por no destruir productos debido a incidentes de calidad, existen otras muy significativas oportunidades de ahorrar. Cuando nuestros sistemas de aseguramiento de calidad están establecidos y funcionando a cabalidad, se logran los ahorros:

- Reducción costo de incidentes de calidad
- Aumento de confiabilidad
- Reducción de costos de operación
- Aumento de la satisfacción del cliente

Simplemente tenemos que implementar los sistemas adecuados para permitir que todas nuestras operaciones "entreguen productos de calidad y valor superior que satisfagan en la mejor forma posible las necesidades de los consumidores del mundo."<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Declaración de Propósitos de Procter & Gamble, fracción de.

## **Historia del Aseguramiento de Calidad y Buenas Prácticas de Manufactura.**

Es importante entender la filosofía básica que hay detrás de los principios y reglamentos del aseguramiento de la calidad. De otra manera, las auditorías se convierten en una rutina que pasa por una lista de verificación, lo que no satisfaría nuestras necesidades de una evaluación del estado de control de nuestras operaciones. Para lograr dicho entendimiento del aseguramiento de calidad, es útil entender algo de la historia que nos llevó a la situación actual.

Una frase muy citada por James Gamble es: "Cuando no puedan fabricar productos puros, y de real valía, hagan algo que sea honesto, aunque sea picar piedra".<sup>2</sup>

Los primeros reglamentos estuvieron en la industria de alimentos y bebidas. Una vez que el hombre progreso más allá de la caza y el cultivo de sus propios alimentos, se torno más vulnerable a las prácticas de los demás. Las primeras leyes hebreas y egipcias regían el manejo de la carne. Las leyes griegas y romanas prohibían agregarle agua al vino y acortaban las cantidades de granos y aceite para cocinar. En las familias reales, el "Catador del Rey" protegía al monarca de alimentos de calidad inferior o envenenados. En la Carta Magna de 1215, el rey John de Inglaterra declaró que habría sólo una medida de cerveza, vino y trigo en todo el reino.

La primera ley general contra la adulteración de los alimentos en los Estados Unidos, fue promulgada por Mássachusetts en 1784. A medida que Estados Unidos creció y más estados agregaron sus propias versiones de leyes sobre alimentos, se hizo notorio que se necesitaba una normativa común para todo Estados Unidos. Entre 1879 y 1906, se presentaron más de 100 proyectos de ley sobre drogas y alimentos al congreso norteamericano. En 1906 se aprobó la Ley original sobre drogas y alimentos de los Estados Unidos. Esta prohíbe el comercio interestatal de alimentos, bebidas y drogas adulteradas y marcadas falsamente. Importantes revelaciones de condiciones insalubres en plantas envasadoras de carne, el uso de conservadores dañinos y tinturas en alimentos, así como reclamos por panaceas sin valor y patentes de medicinas peligrosas fueron los mayores problemas que surgieron luego de la promulgación de estas leyes.

---

<sup>2</sup> Historia de Procter y Gamble, edición de 50 aniversario en Mexico, Comunicación Corporativa Dirección de Recursos Humanos, Impreso por Comercial de impresos San Jorge S.A. de C.V.

Hacia 1930, era ampliamente reconocido que la ley sobre drogas y alimentos de 1906 estaba obsoleta, pero surgieron grandes desacuerdos acerca de cuál la remplazaba. En 1937, la mayoría de las disputas se habían resuelto, pero la acción del congreso estaba estancada. Entonces ocurrió algo espantoso: la muerte de 100 personas, la mayoría niños, luego de usar una droga que era claramente insegura. La droga que provocó estas muertes era el Elixir Sulfanilamida.

Una carta del Dr. A.S. Calhoun, fechada el 22 de Octubre de 1937 señalaba, "Nadie, excepto el Todopoderoso y Yo sabemos lo que ha pasado hace unos cuantos días. Con los años, me he familiarizado con la muerte desde que recibí mi título de medicina en la Universidad de Tulane junto al resto de los de mi clase de 1911. Covington Country ha sido mi hogar. He practicado aquí durante más de 25 años. Cualquiera médico que haya practicado durante más de 25 años ha visto pasar la muerte delante de sus ojos. Pero, darse cuenta que seis seres humanos, todos mis pacientes y uno de ellos mi mejor amigo, están muertos porque tomaron la medicina que Yo les receté inocentemente y, darse cuenta que la medicina que había usado por años en dichos casos, repentinamente se había convertido en veneno mortal, en su forma más nueva y moderna y recomendada por una firma farmacéutica de gran reputación en Tennessee; bueno, el comprender eso me ha causado días y noches de agonía mental y espiritual como no creía ningún ser humano podía soportar y padecer. He pasado horas pensando en que la muerte sería para mí un gran alivio para esta agonía."

La Sulfanilamida, una droga usada para tratar infecciones estreptococicas, había demostrado tener muy buenos efectos curativos y se había usado en forma segura durante algún tiempo en tabletas y polvos. Sin embargo, en junio de 1937, un vendedor de S.E. Massengil Co., en Bristol, Tennessee, informó de un pedido de la droga en forma líquida en los estados del sur. El jefe químico junto con el químico farmacéutico de la compañía experimentaron y encontraron que la sulfanilamida se disolvía en dietileno glicol. El laboratorio probó la mezcla para ver su sabor, apariencia y fragancia y la encontró satisfactoria. De inmediato, la compañía procedió a elaborar el producto y efectuó 633 embarques a lo largo y ancho de Estados Unidos.

La nueva fórmula no se había probado para ver su toxicidad. En ese tiempo, la ley de drogas y alimentos no requería de que se hicieran estudios de seguridad en nuevas drogas. Debido a que no se habían hecho estudios farmacológicos a la nueva preparación de la sulfanilamida, el químico no se dio cuenta de una característica de la solución. El dietileno glicol, un producto químico usado normalmente como anticongelante, es un veneno mortal.

Este incidente aceleró la promulgación final, en 1938, de la ley federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos, estatuto que actualmente sigue siendo la base para la regulación del FDA (Food and Drug Administration) de estos productos en los Estados Unidos. A medida que se elaboraba, la experiencia del elixir hizo más que acelerar la promulgación de la Ley en 1938. La sección para nuevas drogas agregada para prevenir tales tragedias, le dio a Estados Unidos un nuevo sistema de control de drogas que proporcionaba una mejor protección mientras se estimulaba la investigación y el progreso médico. Veinticinco años después, salvó a Estados Unidos de una tragedia aún mayor; el desastre de la talidomida, como el que ocurrió en Alemania e Inglaterra. De nuevo, se repetía la misma historia. Un proyecto de ley pendiente - la enmienda sobre drogas de 1962- fue finalmente promulgada.

La talidomida fue llamada la droga milagrosa, por ser distinta a cualquier otra estructura química y por su capacidad para proporcionar un rápido y buen dormir, sin ninguno de los peligros de la resaca y sobredosis de los barbitúricos. Era una droga "maravillosa", tan segura que usted podía tomar mucha sin suicidarse.

Teniendo una altísima e importante demanda, la talidomida partió a los mercados de Canadá, gran Bretaña y otros países europeos, empezando por Alemania Federal en 1958. Era tan segura que determinaron funcionarios de Alemania Federal que allí podía venderse sin receta médica, como la aspirina.

El celebrado debut de la talidomida pronto se convirtió en una pesadilla. En 1959 una docena de niños deformes en varios lugares de Alemania Federal. Dedos de pies o manos deformes presentes en extremidades muy cortas, haciéndolos parecer aletas. La condición se conoció como focomelia; una combinación de palabras griegas foca y extremidad. En este punto, la causa de esta nueva deformidad era desconocida.

Entre tanto, la elaboradora de la talidomida, la William S. Merrell Company de Cincinnati, Ohio, había presentado una solicitud al FDA para vender la talidomida en Estados Unidos. En Septiembre de 1960, la solicitud fue asignada a una nueva funcionaria del FDA, la Dra. Frances Kelsey, ya que se creía era un simple proyecto, ella había llegado recién al FDA. A pesar de que era nueva en el FDA, la Dra. Kelsey no era una principiante en drogas y sus efectos secundarios. Ella era físico y químico farmacéutico, una experta en la ciencia de las drogas. Como estudiante, había formado parte de un grupo de ayuda para averiguar el origen de la causa de 107 muertes debidas al entonces nuevo elixir de sulfa en 1937-38. Las muertes, la mayoría niños, ayudaron a impulsar al Congreso de los Estados Unidos a exigir que la compañías presentaran pruebas al FDA de que las drogas eran seguras, aunque no necesariamente efectivas y obtuvieran las aprobación del FDA antes de comercializar los productos.

Bajo la ley de esa época, la Dra. Kelsey tenía 60 días para revisar la solicitud de la talidomida, aunque los límites de tiempo podían extenderse si se necesitaba información adicional. La Dra., Kelsey se alertó por la naturaleza poco usual de la droga y por una particularidad; actuaba de manera diferente en personas y en animales. Señaló, "Me preocupaba el hecho que la talidomida no hiciera dormir a los animales de prueba. ¿Por qué induciría a dormir en seres humanos y no en animales? Era un tipo de droga muy rara y no teníamos idea de cómo operaba." Ella junto con otros dos revisores solicitaron información adicional a Merrell.

Mientras tanto, las clínicas pediátricas de Alemania Federal que no habían visto ningún caso de focomelia en los cinco años anteriores, reportaban ahora 83 en 1960. Todavía no se sospechaba de ninguna causa específica.

En febrero de 1961, la Dra. Kelsey vio una carta en una publicación médica Británica señalando una hormigueante inflamación de los nervios en los dedos de los pacientes que habían tomado talidomida durante mucho tiempo. Este eslabón, pronto confirmado por otros médicos, llevó a Alemania Federal a hacer que la talidomida fuera droga de prescripción.

Para la Dra. Kelsey, la pregunta que surgía de esta asociación era "si este doloroso hormigueo y entorpecimiento de las extremidades en un adulto podía tener un paralelo en el feto..., si el daño podía llegar al feto si la madre tomaba la droga durante el embarazo," señalaba.

La solicitud de comercialización de la talidomida proporcionaba reportes de casos asegurando que su uso en el embarazo no provocaba daño al bebé no nato, pero los casos citados correspondían al uso de la droga hacia el final de embarazo. La Dra. Kelsey solicitó más información a la Merrell y algunos representantes de la compañía no ocultaban su desagrado por la demora en aprobar una droga que, según señalaban, se había usado en forma segura durante años en Europa.

Entretanto, el incidente de los bebés deformes se fue convirtiendo en una epidemia sin explicación en Europa. Algunos niños no tenían piernas, sólo dedos brotando de sus caderas, junto con aletas acortadas como brazos. Algunos culpaban a la radioactividad precipitada por las pruebas de bombas atómicas. Otros pensaban que los culpables podrían ser los cromosomas anormales o los rayos X en la madre durante el embarazo. Ingredientes de los alimentos, contaminantes varios, incompatibilidades de sangre entre los padres eran todas las causas de que se sospechaba. Se analizaron y descartaron.

Finalmente un pediatra de Hamburgo, el Dr. Widuking Lenz, empezó a hacer una conexión tentativa. Los sondeos a pacientes mostraron que cerca del 20% de las madres habían tomado talidomida. A principios de Noviembre de 1961, el Dr., Lenz volvió a sondear a sus pacientes. Ahora el porcentaje de madres que decían haber usado talidomida subió al 50%. Muchas dijeron que no habían pensado en mencionar la droga común cuando fueron consultadas por primera vez. Pronto el trabajo del Dr. Lenz fue confirmado por Australia y Escocia. La talidomida fue retirada en Alemania y en todas partes a fines de noviembre de 1961. La Merrell notificó al FDA de los reportes y retiró la solicitud.

En los momentos en que la situación se hacía conocida para la mayoría en los estados Unidos, habían nacido miles de niños deformes en otros países. La Dra. Helen Taussing hizo notar a sus colegas médicos que la talidomida pudo haber sido aprobada con las leyes sobre drogas de Estados Unidos de ese momento. Exhortó a que las regulaciones se fortalecieran e incluyeran la prueba de nuevos componentes en animales preñados.

En julio de 1962, una historia que apareció en el Washington Post encendió al público. Decía, "Esto es la historia de cómo el escepticismo y la obstinación de un médico del gobierno evitó lo que podía haber sido una consternadora tragedia norteamericana; el nacimiento de cientos o en realidad de miles de niños sin brazos y piernas. Ella vio su deber en términos rigurosamente simples, y lo llevó a cabo, soportando pullas que decían que ella era muy detallista y burocrática, irrazonable e incluso estúpida."<sup>3</sup>

Todo lo de la tragedia y controversia acerca de la talidomida dio el ímpetu para que una nueva e importante ley sobre drogas fuera aprobada en el congreso de los Estados Unidos. Por primera vez, la nueva ley exigía que cualquier droga nueva debía probar ser efectiva, al mismo tiempo que segura. También puso un mayor rigor en los requerimientos de seguridad para probar nuevas drogas de prescripción en seres humanos y estipuló que los pacientes fueran advertidos de que estaban tomando una droga experimental.

La ley también exigía que las compañías elaboradoras de drogas reportaran efectos adversos durante pruebas clínicas y luego de su comercialización; que la etiqueta de la droga llevara el nombre común o género del producto, así como también su marca registrada comercial; y que la droga de prescripción informara a los médicos la lista de sus efectos secundarios junto con los beneficios de esta. La nueva.

---

<sup>3</sup> Publicación Luna y Estrellas, boletín informativo interno (Procter & Gamble de México) año 5 número 102

Ley también otorgaba al FDA amplia autoridad para hacer inspecciones en laboratorios y exigía que los fabricantes realizaran pruebas específicas y mantuvieran registros de éstas. También se aumentaron las exigencias de etiquetado y publicidad.

Cuando el Presidente Kennedy firmó la ley, le entregó a la Dra. Kelsey la medalla por Servicios Civiles Federales Distinguidos.

Actualmente, mucha gente casi no puede creer la historia de la talidomida. En particular, muchas madres jóvenes instruidas para evitar el alcohol, el cigarro y las drogas tal vez encuentren difícil creer que hace sólo 30 años, la ciencia de defectos de nacimiento -teratología- estuviera tan desinformada acerca de lo que podía causar y sucedía con la talidomida, y de que, como resultado hubieran nacido aproximadamente 10,000 niños con defectos en las extremidades.

De estos ejemplos, se puede concluir que muchas de las regulaciones actualmente en vigor en el mundo, surgieron debido al dolor, sufrimiento y muerte de mucha gente, frecuentemente niños. Es importante entender el propósito que hay detrás de estas regulaciones.

La Ley Federal sobre Alimentos, Drogas y Cosméticos (FD&C), aprobada inmediatamente después del desastre de la talidomida, tiene el propósito de asegurarle al consumidor que los alimentos sean puros y saludables, se puedan comer en forma segura y elaborado bajo condiciones sanitarias; que las drogas y aparatos médicos sean seguros y efectivos para sus usos; que los cosméticos sean seguros y fabricados con ingredientes apropiados y, que todo etiquetado y envasado sea correcto, informativo y no engañoso. Otra ley, la de envasado y etiquetado justo enfatiza en los contenidos y ubicación de la información exigida en el envase. Actualmente existen reglamentos similares en la mayoría de los países del mundo, con la posible excepción de algunos países menos desarrollados.

Los primeros reglamentos sobre actuales Prácticas de Buena Manufactura (BPM) en los Estados Unidos fueron publicados en 1963 para drogas y las BPM para alimentos se hicieron efectivos en 1969. El paso más importante ocurrió en 1976, cuando se publicaron las BPM para aparatos de uso medico. Al mismo tiempo, se reforzaron las BPM para drogas mediante la declaración de que un producto podía considerarse adulterado si no había sido fabricado bajo las condiciones de buenas prácticas de manufactura, aunque el producto hubiera pasado todas las pruebas. También en 1976, se le dio una mayor autoridad de ejecución al FDA.

Los ejemplos anteriores acerca de los tipos de desastres que ocurren cuando no se siguen los principios de aseguramiento de calidad, provienen en su mayoría de la industria de drogas. Sin embargo, situaciones similares en la historia de la industria de alimentos llevaron a la regulación de esa industria, incluso antes de Upton Sinclair, *La Jungla*, escrito a principios de los 90, puso sobre aviso al público y los políticos acerca de las deplorables condiciones existentes en la industria envasadora de carnes. Rápidamente se legisló sobre esa materia. Se aplicaron los mismos principios generales de aseguramiento de calidad a todos los productos reglamentados, sean ellos alimentos, bebidas, cosméticos, drogas de prescripción o aparatos para uso médico.

Esta historia es principalmente la de Estados Unidos, pero estas mismas circunstancias también dieron pie para que se legislara en muchas otras partes del mundo. Los profesionales de la salud comparten prontamente sus experiencias, y otros países responden rápidamente cuando descubren algo significativo que pudiera ayudarlos a proteger a la gente de su propio país. Es por esta razón que las regulaciones de BPM en todos los países son tan similares.

La gente que trabaja en aseguramiento de la calidad tiene la responsabilidad de proporcionar un chequeo independiente para asegurarse que se tomen las medidas necesarias para proteger a los consumidores que usan los productos manufacturados.

Una vez que nos hemos sensibilizado en la importancia de las buenas prácticas de manufactura y del estricto seguimiento de los principios de aseguramiento de calidad a través de estos ejemplos, podemos entonces empezar a definir estos principios consientes de su importancia, necesidad y del objetivo que persiguen.

## 1. Liderazgo.

La alta gerencia del lugar debe imprimir liderazgo personal y definir los requisitos y metas de la organización para motivar la cultura de la calidad. Para que cualquier sistema de calidad sea exitoso toda la gerencia debe comprender cabalmente los principios y prácticas de la calidad y debe existir un compromiso para su aplicación en todos los niveles. Necesitamos llegar a la etapa en la que la calidad sea una forma de vida y la falta de calidad no sea aceptada. Los individuos y los equipos deben ser juzgados y premiados por entregar productos de calidad a tiempo y por evitar la falta de calidad.

Tendremos productos de mejor calidad cuando en lugar de decir: "Este material está fuera de especificación, ¿qué podemos hacer para usarlo?", digamos "Este material está fuera de especificación, envíelo de vuelta y trabajemos con el proveedor para asegurarnos que las entregas futuras cumplirán con nuestros estándares".

Un concepto claramente definido de calidad, que viene desde la alta gerencia permite que todos estén seguros de las necesidades de la compañía y motivará el pensamiento y la acción de la calidad. Una cultura que trabaja con calidad conduce finalmente a las operaciones "Bien Hechas a la Primera Vez". Existirán ahorros de costos por la recuperación de mano de obra y recursos involucrados actualmente en el reproceso y recuperación de desastres.

La calidad no puede ser probada en un producto después de la manufactura; debe estar presente en todas las etapas de la operación.

Pensamiento de Calidad = Proceso de Calidad = Producto de Calidad

### **1.1 Roles y Responsabilidades**

#### *1.1.1 Declaración de la Misión*

Cada equipo de liderazgo de la planta debe preparar una declaración de misión derivada de la declaración de propósitos de la organización. La declaración debe establecer claramente el compromiso con el concepto de calidad y motivar a todos los niveles de la fuerza de trabajo a realizar todo con calidad y a poner reparos a la práctica sin calidad. Todos los empleados deben tener acceso a copias de esta declaración.

La declaración de misión debe incluir una definición de las metas que se quieren lograr y debe describir las formas en que la actitud y desempeño en calidad serán reconocidas.

Esta declaración de misión será la base de los programas de entrenamiento de calidad y debe ser comunicada a todo el que trabaje en la planta. El desempeño y el comportamiento de todo el personal deberá mostrar un compromiso con la calidad.

### *1.1.2 Comportamiento de Liderazgo*

El comportamiento y desempeño del equipo de liderazgo deben estar siempre regidos por la declaración de la misión. Los líderes del lugar deben ser un ejemplo para el resto de la fuerza de trabajo con el fin de asegurar que se estimulen pensamientos y acciones de calidad. Los gerentes deben ser líderes en lugar de "jefes", entrenar en lugar de "obligar". Deben ser un recurso para su gente, eliminando obstáculos y mejorando sistemas con el fin de que tanto las capacidades de la personas como los sistemas puedan difundirse. Deben estar activamente involucrados en la calidad como algo rutinario, participando en revisiones de resultados de calidad, investigaciones de incidentes de calidad y ayudando con entrenamientos de calidad.

## **1.2 Organizándose para la Calidad**

La calidad es parte del trabajo de todos. La calidad no puede ser "probada" en un producto; debe estar en el diseño, durante el desarrollo y mantenida en todo el proceso de producción. Las personas que controlan y operan los sistemas de desarrollo y manufactura tienen el impacto principal en la calidad final del producto. Los roles y responsabilidades de ejecutar y mejorar la calidad deben ser comprendidos en toda la organización.

### *1.2.1 Responsabilidades de Desarrollo de Productos*

Desarrollo de productos es responsable del diseño del producto y de que el proceso de manufactura satisfaga las necesidades del consumidor. Se deben mantener registros completos del desarrollo con el fin de que todas las etapas del proceso de desarrollo puedan ser seguidas. Desarrollo de productos emite la tarjeta de fórmula y todas las especificaciones y métodos de prueba pertinentes. Las especificaciones deben ser adecuadas a las expectativas del consumidor y los procesos de producción deben ser capaces de entregar productos dentro de especificaciones. Es importante que el lazo entre las necesidades del consumidor y las especificaciones del producto sea documentado y comunicado a toda la organización y a los departamentos de producción durante el proceso de entrega del producto.

### *1.2.2 Responsabilidades de la Planta*

Los departamentos de producción son responsables de crear, en forma confiable el producto final, de acuerdo con la tarjeta de fórmula, dentro de las especificaciones y libre de adulteraciones, y de mantener registros de todas las etapas críticas. Deben ser responsables de preparar y controlar procedimientos escritos que describan todos los aspectos del proceso de manufactura. Estos procedimientos deben ser la base de todos los programas de mantenimiento. La calidad de la operación y del producto debe ser evaluada en intervalos regulares.

Se debe entrenar y dejar que adquieran experiencia tanto los técnicos como los operadores en medir la calidad y autorizarlos para que tomen la acción correctiva adecuada. Debe haber suficientes inspecciones y medidas durante el proceso de producción para asegurar que el producto final cumpla con los requerimientos.

### *1.2.3 Responsabilidades de Aseguramiento de Calidad*

Todas las plantas deben tener departamentos de calidad responsables de coordinar y aprobar el diseño de los sistemas de calidad. Estos sistemas deben asegurar que todas las operaciones que afectan la calidad del producto terminado sean llevadas a cabo correctamente y que, tanto los estándares regulatorios como los de la organización, sean mantenidos.

En la mayoría de los negocios regulados, este departamento debe ser independiente de la gerencia de producción o de la gerencia de proyectos, y debe ser capaz de tomar decisiones sin temer las repercusiones. La gerencia de la planta debe tomar todas las medidas necesarias para asegurar que el departamento de calidad mantenga su independencia y no esté sujeto a presiones de otros departamentos.

### *1.2.4 Relaciones de Autoridad y Dependencia*

El departamento de calidad deberá aprobar todos los procedimientos estándar de operación, los registros maestros y tomar todas las decisiones de aprobación o rechazo que afecten a materias primas, materiales de empaque, materiales en proceso y producto terminado. También debe aprobar o rechazar cambios en la planta, el equipo, el proceso y el procedimiento.

En negocios regulados, el departamento de calidad debe ser el responsable de tomar las decisiones de aprobación o rechazo de todos los productos manufacturados por contratistas. Esto incluiría producción a granel, así como también producto empaquetado y unidades de muestra. Antes que se pueda usar cualquier contratista para manufacturar productos corporativos, éste debe ser inspeccionado y aprobado por un auditor de calidad.

Además de las auditorías realizadas por la gerencia de la localidad en la que se encuentre el contratista, aseguramiento de calidad es responsable por las auditorías periódicas de todos los contratistas.

Debe haber una clara designación de responsabilidad para la evaluación y aprobación de las investigaciones realizadas en caso de un análisis de materias primas o producto fuera de especificación; errores en el registro de lotes; desviaciones en el proceso y quejas de los consumidores. La persona designada debe tomar la decisión final y asegurarse de que se complete una extensa documentación de esta decisión. La responsabilidad última recae en el gerente de la planta o en el director de desarrollo de productos, pero puede ser delegada al gerente de aseguramiento de calidad o a una función independiente equivalente.

Debido a que la organización de calidad es, normalmente, el "anfitrión" para cualquier auditoría regulatoria, su personal debe estar entrenado adecuadamente para esta responsabilidad. El "anfitrión" debe estar completamente informado de todas las operaciones que se van a inspeccionar, de todas las regulaciones pertinentes, saber dónde encontrar los registros que se le soliciten y estar familiarizado con cualquier política pertinente de la Organización sobre cuál información y registros podrán compartirse. Debería haber un procedimiento estándar de operación aprobado, de la localidad, para manejar tales inspecciones. Este procedimiento estándar de operación debería proporcionar "respaldos" entrenados, los que actuarían como "anfitriones" en caso que el contacto original esté ausente y debería asegurar que en todo momento se encontrará un "anfitrión" calificado. Las auditorías internas son una buena oportunidad para que las localidades practiquen estas habilidades.

El departamento de calidad debe tener el personal suficiente, calificado por su experiencia y/o entrenamiento para ser capaz de juzgar el nivel de calidad dentro de las operaciones de la planta. Debe haber personal adecuado para asegurar que las inspecciones y el análisis sean realizados a tiempo.

El departamento de calidad conservará el dominio del sistema de aseguramiento de calidad y vigilará su difusión en las plantas. Coordinará las inspecciones llevadas a cabo por el personal de la localidad. El departamento de calidad revisará todos los reportes de estas inspecciones en base continua (por lo menos en forma anual) para asegurar que todos los puntos de acción son apropiados, completados de acuerdo al programa y seguidos.

### **1.3 Fijación de Metas y Revisión de Resultados**

Las prácticas de Objetivos, Metas, Estrategias y Medidas (OMEM), dirigidas a mejorar la calidad del producto deben ser publicadas y actualizadas por la gerencia. Los objetivos, metas, estrategias y medidas deben ser comunicados y explicados a todos los niveles del personal, quienes deben estar facultados para controlar y mejorar la calidad.

Las revisiones de las mejoras de calidad y de los resultados de Medidas de Calidad de Proceso (MCP) deben ser dirigidas por la gerencia junto con los técnicos u operadores. Estas sesiones de revisión serán normalmente mensuales y deberían centrarse en resultados numéricos y planes de acción sólidos.

Las responsabilidades y los plazos de las acciones correctivas deben estar claramente definidos y revisados en intervalos regulares. Los planes de acción deben ser acordados y asignados al personal apropiado, ya sea técnicos, operadores, o gerentes. Dichos planes de acción deberán ser compartidos con todo el departamento y seguidos rigurosamente por el dueño del proceso.

### **1.4 Recompensa y Reconocimiento**

Las evaluaciones de desempeño de los empleados deberán incluir una evaluación de la comprensión y aplicación de los principios de calidad. El personal debería ser premiado por su participación e innovación en los programas dirigidos a mejorar la calidad. Las evaluaciones de desempeño deberían proporcionar retroalimentación en lo siguiente:

- Entregar objetivos para mejorar la calidad
- Implementar sistemas para entregar / sostener mejoras
- Desarrollar y usar dominio técnico
- Excelencia en el manejo diario de los sistemas de calidad

Es esencial que se reconozca y agradezca al personal involucrado en los proyectos de mejora de calidad. Los reportes de los objetivos, metas, estrategias y medidas deben incluir una lista de todos los que contribuyeron y la mayor cantidad posible de miembros debería realizar presentaciones de las revisiones.

## **1.5 Cómo Evaluar el Liderazgo**

Los métodos sugeridos para auditar el liderazgo son los siguientes:

1. Revisar la declaración de la misión de la planta
  - Verificar que ésta demuestra continuidad en el compromiso con la gerencia.
  - Asegurar que el personal conozca la declaración y sea consciente de su importancia.
  - Determinar si la conducta de liderazgo muestra un compromiso con la calidad.
2. Determinar si el personal de operaciones muestra un compromiso con la calidad.
3. En la mayoría de los negocios regulados, determinar el grado de independencia del departamento de calidad.
4. Revisar una variedad de reportes de desviación en el proceso, rechazos de productos, e investigaciones de las quejas de los consumidores para confirmar una adecuada vigilancia de aseguramiento de calidad e independencia en la toma de decisiones.
5. Revisar los registros de los lotes verificando que los procedimientos de liberación sean adecuados.
6. Revisar la documentación sobre las decisiones de liberación para materiales iniciales, productos en proceso, producto a granel y producto terminado.
7. Verificar que los registros de materiales recibidos de contratistas siguen revisiones y procedimientos de liberación adecuados.
8. Determinar el grado de comprensión y conocimiento de los objetivos, metas, estrategias y medidas del sistema de calidad en todos los niveles de la operación. Verificar el reconocimiento a la contribución del empleado.
9. Verificar la participación en las revisiones de calidad y asegurar que el seguimiento es oportuno y apropiado.
10. Revisar la forma en que las mejoras e innovaciones en calidad son reconocidas y recompensadas.

## **1.6 Aprendiendo de Otros**

Una analogía interesante del papel de liderazgo es un experimento llevado a cabo por la BBC de Londres para descubrir si una orquesta necesita un director. Entregaron a una de las principales orquestas del Reino Unido una pieza fácil para que la ejecutaran, y permitieron que el director sólo estuviera ahí. En pocos minutos, ligeras disonancias se hicieron evidentes a medida que las diferencias marginales en el compás de los músicos se hizo evidente.

Basta decir que no terminaron todos de tocar al mismo tiempo. Parte de la función del director es coordinar la orquesta como un todo.

Así mismo, sin liderazgo, una organización no tiene guía y cada departamento tenderá a ir por su cuenta. Serán muy pocos los que se desvien, deliberadamente, de los estándares de calidad, pero sin coordinación entre las diferentes partes, inevitablemente habrá errores.

Una planta tuvo este problema. Estuvieron operando tres meses sin un gerente de planta con horario completo. Cada departamento comenzó a hacer cambios, en forma independiente, para aumentar la eficiencia, casi sin comprender los efectos potenciales sobre la calidad. Se hicieron cambios importantes al sistema de suministro de producto entre fabricación y empaque de tal forma que cualquier tanque de almacenaje pudiera suministrar granel a cualquier línea de empaque. Esto se hizo sin cambios en los procedimientos operativos y llevó a muchas confusiones, ya que el departamento de empaque no tenía forma de decir cuál era la variante que estaba siendo alimentada.

## 2 Entrenamiento

La clave de cualquier operación exitosa es el entrenamiento y la motivación a los trabajadores. Aprender es un proceso que nunca termina. Sin un aprendizaje, entrenamiento y aplicación continua de los principios de calidad, la mejora continua es imposible. Precisamente, la mejora continua, aumenta la capacidad de los sistemas y procesos, el aprendizaje continuo acerca de las funciones de trabajo aumenta la calidad y la capacidad de las personas.

Todas las instalaciones deben tener personal con entrenamiento suficiente y gente calificada para asegurar la calidad de los productos que se fabrican y distribuyen. El entrenamiento debe ser específico y debe incluir detalles relevantes de políticas corporativas y aseguramiento de calidad. Todo programa de entrenamiento debe estar construido en un proceso de calificación para determinar la duración del aprendizaje.

Todos los empleados deben estar calificados para cumplir con un papel combinado de educación, entrenamiento y experiencia. Cada individuo debe tener un plan de entrenamiento y un registro de los entrenamientos que ha completado.

Un trabajador entrenado y calificado está menos propenso a errores y desviaciones de los estándares, esto reduce la cantidad de reproceso y desperdicio.

Personal Entrenado = Desempeño con Calidad = Mejora Continua

### 2.1 Principios Generales

Las políticas deben favorecer que cada planta establezca un programa efectivo de entrenamiento en calidad. Las políticas cubren todo manufactura, almacenamiento, distribución y desarrollo de productos.

Debe ser definido un "Dueño" del sistema de entrenamientos y el contenido del programa de entrenamiento del lugar, esto debe estar resumido en un procedimiento aprobado. El documento debe describir los tipos de entrenamientos mínimos que deben ser dados, las personas que deben asistir, la frecuencia del entrenamiento, y cómo el proceso va a ser documentado.

Todo entrenador debe estar calificado en técnicas de entrenamiento, de cómo una persona debe ser entrenada. Como parte del proceso de calificación de todos los entrenadores deberá incluirse un "Entrenamiento para entrenadores".

Cada individuo debe tener un plan de entrenamiento alineado con su papel actual, los cursos y temas deben estar unidos con el plan. Este debe incluir los tiempos en los cuales el entrenamiento y calificación deben ser completados, también debe incluir el proceso de reentrenamiento. El estudiante debe mantener a lo largo del curso la asistencia y debe alcanzar la calificación.

El contenido de cada curso debe ser documentado y aprobado para el manejo responsable del tópico que está siendo entrenado. El contenido debe ser regularmente revisado para asegurar que la información está al día y refleja los requerimientos regulatorios.

Los entrenadores deben recibir retroalimentación escrita desde sus estudiantes que ayude a mejorar la efectividad del curso. Los comentarios deben solicitar en la mejor forma posible, contenido y beneficios percibidos por el estudiante y debe ser usado para las modificaciones necesarias del curso.

#### *2.1.1 Calificación y Certificación*

Una parte esencial de cualquier curso de entrenamiento es el proceso de calificación para los estudiantes. Este es un requerimiento muy importante, la efectividad del entrenamiento es verificada por un examen escrito o por una evaluación en el trabajo. Todas las calificaciones deben estar documentadas en un registro central y en la ficha individual del estudiante. En la base de datos de los entrenamientos deben ser fácilmente recuperables los datos históricos de los entrenamientos, por individuo, así como por tópico entrenado. Una persona no calificada, será considerada para desempeñarse o participar en cualquier función supervisada directamente por una persona calificada.

#### *2.1.2 Documentación Escrita*

Debe mantenerse un registro original, el cual debe tener a cada persona que ha recibido el entrenamiento, así como, la calificación individual en cada tópico o procedimiento, este registro debe ser usado para una función específica y asegurar su calendario individual de reentrenamiento y recalificación.

#### *2.1.3 Calificación de Consultores*

Todos los consultores y contratistas deben probar que tienen suficiente entrenamiento, conocimiento y experiencia en el desempeño de las tareas requeridas. Para productos regulados, sus registros de calificación deben estar disponibles desde los tres últimos años.

## **2.2 Aseguramiento de Calidad y Buenas Prácticas de Manufactura**

Es importante que todo el personal entienda los principios de aseguramiento de calidad y buenas prácticas de manufactura y los beneficios que dan al negocio. Cuando las personas entienden por qué el aseguramiento de calidad es importante, es más probable que ellos trabajen con calidad. Entender los principios de aseguramiento de calidad permitirá más flexibilidad en la operación mientras se alcanzan los requerimientos regulatorios.

Deben ser cuatro tipos de entrenamientos:

- Entrenamiento en principios de aseguramiento de calidad
- Entrenamiento en el contenido de las buenas prácticas de manufactura aplicables al país
- Entrenamiento en el contenido de las políticas de calidad
- Entrenamiento en los procedimientos estándares de operación relevantes

### ***2.2.1 Alcance de los entrenamientos***

Los entrenamientos en aseguramiento de calidad normalmente se realizan en tres niveles:

1. Inicial: una visión simple de los principios de aseguramiento de calidad, buenas prácticas de manufactura y porque es importante para el negocio. Las personas que deben asistir son los empleados nuevos, y el curso debe ser parte de su entrenamiento de inducción.
2. Intermedio: el curso contiene más profundidad en la teoría general de las buenas prácticas de manufactura y aseguramiento de calidad. Cursos separados deben existir para las personas de desarrollo, manufactura y distribución. Deben asistir todas las personas que están trabajando con buenas prácticas de manufactura en su área y todas las que tienen un papel que impacta en la calidad.
3. Avanzado: este rango de curso, contiene gran cantidad de detalle en aspectos específicos de aseguramiento de calidad. Este curso debe ser parte de un trabajo específico de entrenamiento. Por ejemplo, un entrenamiento avanzado incluye:
  - Mantener registros, incluyendo registros de lote de producción y libros de laboratorio
  - Limpieza y sanitización
  - Validación
  - Calibración
  - Rastreabilidad y recuperación de productos

### **2.3 Trabajo Específico**

Todo el personal debe estar entrenado y calificado para hacer el trabajo que realiza. Personal no entrenado y/o no calificado no se le debe permitir realizar la operación. Todas las tareas y roles deben estar claramente definidos y documentados.

Los procedimientos estándares de operación y cualquier trabajo relativo a regulaciones / procedimientos deben ser la base del entrenamiento.

### **2.4 Estadística**

Es importante que todas las personas de las áreas de desarrollo de producto y manufactura entiendan las herramientas estadísticas necesarias para su trabajo. Conceptos básicos los cuales deben ser entrenados incluyen los siguientes:

- Objetivo, límite inferior y superior de especificación
- Variación
- Rangos
- Gráfico de Pareto
- Histogramas
- Muestreo aleatorio
- Desviación estándar
- Distribución normal
- Límites de control del proceso

El personal debe estar entrenado para hacer uso de conceptos básicos en aplicaciones tales como:

- Gráficos de control
- Capacidad del proceso (Cr, Obj Z)
- Medidas de calidad del producto

### **2.5 Calidad Total**

Todo el personal de la compañía debe estar entrenado en calidad total, lo antes posible, después de unirse a la compañía, en el cual se deben revisar los siguientes conceptos básicos:

- Necesidades de clientes y consumidor
- Relación entre clientes y proveedor interno y externo
- Hacer las cosas bien
- Concentrarse en el establecimiento y mejora de los sistemas
- Habilitar personas

- Acciones en base a datos
- Reducir la variabilidad

## **2.6 Cómo Evaluar Entrenamiento**

Los métodos sugeridos para evaluar entrenamiento son:

1. En un momento de revisión de registro de lote, registro de algunos nombres quienes han firmado, habiendo desempeñado estas funciones. Usando estos nombres ir a los registros de entrenamiento y ver si han sido entrenados apropiadamente para desempeñar esas funciones. Esto es bueno también para revisar si los entrenamientos dados en el lugar incluyen a la gerencia de la planta.
2. Revisar el programa de entrenamiento del lugar. Buscar la calificación de los entrenadores, si los tipos de entrenamiento están especificados y si la frecuencia de recalificación es apropiada.
3. Revisar algunos registros de entrenamiento individual. Buscar roles específicos relevantes, plazos y calificación apropiados así como registros perfectos.
4. Verificar que los cursos estén alineados con los requerimientos regulatorios y actualizados.
5. Verificar el procedimiento que asegure que los consultores y contratistas están apropiadamente entrenados y calificados. Para los negocios regulados, revisar los registros.
6. Verificar que la gente del lugar entiende las herramientas básicas estadísticas y preguntar acerca de las gráficas de control.
7. Asegurarse que en el lugar se tiene un apropiado entrenamiento en calidad total para toda la gente.

## **2.7 Aprendiendo de Otros**

En una planta, a una experimentada química analista, se le había dado la responsabilidad de los análisis microbiológicos del agua tratada sin haber tenido ningún entrenamiento en microbiología. El método del análisis llamado por filtración de una muestra a través de una membrana de 0.22  $\mu\text{m}$ . El analista se dio cuenta que los microorganismos del ambiente podían contaminar la muestra, por lo que ella sanitizó el embudo del filtro con alcohol al 70% antes de analizar la muestra. Cómo el alcohol residual en el embudo y la membrana mataba cualquier microorganismo en la muestra, el análisis siempre mostraba ninguna bacteria presente en el sistema. Afortunadamente, este error fue notado en una auditoría y fue corregido antes de que ocurriera contaminación alguna en el producto.

### 3 Diseño Construcción e Instalación

Toda construcción usada para desarrollo, manufactura, empaque y almacenamiento de productos debe ser ubicada, diseñada, construida, adaptada y mantenida para la operación específica en que va a ser usada. En orden a minimizar el riesgo potencial de confusión en los productos, componentes, etiquetas o materias primas, el diseño debe ser suficientemente espacioso que permita un lugar adecuado para la segregación de productos y un lugar para equipos y materiales. El flujo del proceso y las personas debe ser ordenado y lógico de tal modo que no haya flujos cruzados.

El diseño y construcción de las instalaciones debe facilitar las limpiezas y sanitizaciones, así como debe proteger contra las condiciones extremas de clima, evitar las filtraciones en los pisos y la entrada o albergue de insectos, roedores, pájaros u otras plagas.

Todos los equipos usados en manufactura, empaque y equipos auxiliares, deben estar, diseñados, contruidos y localizados de acuerdo al uso para el que fueron destinados. El material utilizado en su construcción debe ser inerte y no tener impacto en el producto. El diseño debe permitir un procesamiento y llenado efectivo, su fácil uso y limpieza. El equipo debe estar separado y localizado de tal modo que se evite cualquier contaminación desde el ambiente. Deben existir sistemas de control del uso, inspecciones reparaciones y mantenimientos, limpiezas y sanitizaciones, validación y modificación del equipo.

Los sistemas de tratamiento de agua deben ser diseñados y contruidos para asegurar que se produzca la calidad de agua apropiada para el uso que será destinado y que no produzca una contaminación importante que ponga en riesgo las instalaciones, operaciones y productos terminados.

Un diseño y mantenimiento correcto de las instalaciones ayuda a una eficiente operación de cualquier negocio. Es siempre menos costoso diseñar y construir pensando correctamente primero, que reparar después de hacerlo.

Buen Diseño = Fácil de Operar = Proceso Eficiente

### **3.1 Principios Generales**

#### ***3.1.1 Involucración de Aseguramiento de Calidad***

Toda la instalación nueva o propuesta debe incluir un nivel importante de contribución por parte de aseguramiento de calidad en la etapa de diseño para evitar riesgos que comprometan las buenas prácticas de manufactura debido a un diseño pobre. Esta contribución debe incluir la discusión del diseño propuesto y el uso de la instalación, materiales de construcción, distribución de los equipos y el posible impacto del entorno. Han existido casos dónde ha sido necesario gastar grandes sumas de dinero para corregir diseños que no están de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura, esto podría haberse evitado con el aporte adecuado y oportuno de aseguramiento de calidad.

#### ***3.1.2 Adecuado para el Propósito***

Cada operación debe estar ubicada dentro de una instalación adecuada, según el diseño y construcción original o de acuerdo a una modificación posterior al introducir algún nuevo producto. La instalación debe estar ubicada de tal modo que evite o minimice contaminaciones del entorno, tales como áreas densas de vegetación, bosques, o áreas industriales próximas cuyas emanaciones puedan manchar o contaminar los productos.

#### ***3.1.3 Flujo de Materiales y Personal***

Las instalaciones deberán diseñarse de manera que el material fluya en una dirección para evitar confusiones y contaminación cruzada. Hasta dónde sea posible, el movimiento de un material no deberá cruzar la ruta de otro material. Dónde esto es inevitable medidas de control específicas deberán ser implementadas.

Los pasillos para personal y materiales deberán ser diseñados de tal modo que se controle la entrada a las áreas de producción o restringidas. La distribución general debe reflejar un eficiente y efectivo flujo de materiales y personas. Operaciones distintas deberían estar separadas por pasillos dónde sea posible. Los pasillos para el personal deben ser evitados en las áreas de manufactura o estar claramente marcado el tráfico que circula.

#### ***3.1.4 Protección del Medio Ambiente***

Los terrenos de cada lugar deberán tener inclinaciones y drenaje tal que evite las lagunas de agua estancada. Estas áreas propician el crecimiento de insectos y las personas que caminan por los charcos pueden traer contaminaciones no detectadas dentro de la instalación.

La vegetación debe mantenerse alejada por lo menos un metro de las paredes de los edificios. Esto es tomar ventaja del instinto natural de muchas de estas plagas para evitar áreas abiertas. Una franja de piedra picada alrededor del edificio ayudará a controlar la vegetación. Esta área deberá mantenerse para prevenir el crecimiento de malezas u otros arbustos.

Los edificios deberán ser diseñados y mantenidos de manera tal que no permita a los agentes externos entrar a través de techos agujerados o porosos, huecos en las paredes, puertas o ventanas mal selladas. Deberá haber por lo menos dos paredes de puertas entre el interior de una instalación y su exterior.

Estas puertas deben estar compensadas entre sí para evitar que los agentes contaminantes puedan ser soplados directamente al área de producción. Deberían existir instrumentos para remover la contaminación externa de los zapatos.

Puertas y ventanas deben estar selladas a las paredes con un material flexible y resistente al clima, si de cualquier forma alguna puerta o ventana debe permanecer abierta ésta debe estar protegida por una malla antiplaga (malla #18 es recomendada). En las operaciones reguladas, puertas y ventanas exteriores que dan directamente sobre las áreas de manufactura o empaque deben mantenerse cerradas. Todas las entradas que atraviesan paredes externas, tales como las entradas de tuberías, deberán estar completamente selladas. Todas las puertas externas en su parte baja deben estar selladas con un material flexible para prevenir la entrada de plagas o insectos.

Las áreas de embarque y desembarque deberán estar protegidas para evitar contaminación debido a las condiciones atmosféricas. Las puertas de embarque deben estar diseñadas y construidas para prevenir la entrada de plagas al edificio. Los camiones de carrocerías abiertas deben estar protegidos en una recepción interna en las áreas de carga o por un toldo que sea suficiente para cubrir el largo del camión. Los otros tipos de remolque pueden estar cubiertos con portones que los protejan contra la entrada de plagas, polvos del aire y desperdicios cuando los camiones están siendo cargados o descargados. Cuando no haya un camión en la puerta de descarga ésta debe estar cerrada o protegida por medio de mallas.

### *3.1.5 Espacios y Disposición Adecuados*

Las instalaciones deben tener suficiente espacio para permitir que las áreas de producción estén completamente separadas de las áreas administrativas, del laboratorio, de los vestidores y de la cafetería. Deberá haber suficiente espacio para facilitar la operación apropiada de los equipos, mantenimiento, limpieza y sanitización. Los equipos deben tener suficiente espacio para evitar congestión y asegurar que los productos, componentes, etiquetas o materiales no se mezclen o confundan durante el proceso.

Las áreas de manufactura deberán estar segregadas para permitir la separación de la manufactura y empaque de los diferentes productos. El nivel de separación no debe intervenir con una adecuada supervisión, comunicación y flujo de materiales.

Cuando la manufactura y el empaque forman parte de un proceso continuo, se deben tomar medidas que aseguren que los componentes usados o desperdicio generado en cada lugar no contamine otras partes del proceso. Deberá proveerse el espacio adecuado, separado de las áreas de manufactura, para la limpieza y almacenamiento del equipo móvil, depósitos de almacenamiento transportables y otros equipos auxiliares. El equipo limpio no debe ser almacenado en el área de lavado, de otra manera éste puede ser contaminado por una operación de lavado posterior.

Para algunos negocios regulados, cuartos específicos equipados con sistemas de control de aire, extracción de polvo y superficies lavables deben ser usadas para distribuir o preparar los ingredientes. La distribución de materiales sensibles o biológicamente activos deberá ser llevada a cabo en un dispensario separado de operación exclusiva.

Dónde se requiera, el diseño de la instalación deberá proveer áreas específicas y de diseño adecuado para la recepción, muestreo, almacenamiento y entrega de materias primas, etiquetas y otros componentes. Todas las áreas diseñadas para almacenamiento deberán tener suficiente espacio para alojar el volumen requerido de materiales y productos con efectivo inventario de rotación. Confusiones pueden ocurrir si el área está totalmente llena y los materiales y productos son colocados en otro lugar.

## **3.2 Instalaciones**

### ***3.2.1 Materiales de Construcción***

Pisos, paredes y techos deben estar contruidos de materiales impermeables, resistentes al agrietado o al resquebrajamiento. Los materiales de construcción deben ser resistentes a los efectos del clima, productos y cualquier ingrediente o químico usado en el proceso.

Los pisos pueden ser un concreto sellado con baldosas o resinas epóxicas dependiendo del uso que se le dará. Las paredes deben ser lisas, selladas y lavables. Los techos deben estar libres de desperdicios y se deben tomar en cuenta los puntos de acceso para la limpieza. Dónde se producen productos regulados, techos falsos (suspendidos) deben ser instalados en las áreas de producción.

Los techos deben ser paneles sellados entre sí y que además sirvan de sujeción. Estos deben ser de fácil limpieza o desechables.

### 3.2.2 Diseño Limpio y Sanitario

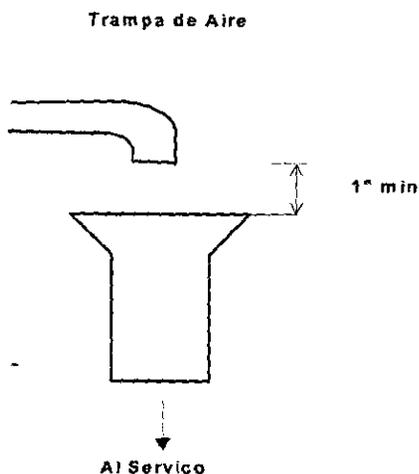
Todas las superficies deben ser limpiables fácilmente y construidas para atrapar el mínimo de polvo y producto residual. Las uniones entre el piso y la pared y entre la pared y el techo deben ser selladas o redondeadas para facilitar su limpieza. Uniones rectas y angulosas tienden a juntar polvo y desperdicios siendo difíciles de limpiar.

Superficies de madera deben ser evitadas debido a que dificultan el mantenimiento de una buena limpieza. Si se usa madera, ésta debe estar sellada especialmente entre los bordes.

Tuberías y conductos que suministran servicios para producción deben estar por fuera del área o sobre el techo para evitar lugares en que se acumule polvo y desperdicios.

Drenajes superficiales deben estar cubiertos y ser de un tamaño adecuado para la instalación, deben incluir trampas y ventilaciones adecuadas. Nunca debe haber drenajes en una sala que pretenda ser "sala limpia", en estas instalaciones es mejor no tener drenaje y usar aspiradoras (vacío) para remover el agua del piso.

Cualquier drenaje debe incluir en la alcantarilla una toma de aire para prevenir que se regrese el flujo.



Canales abiertos o zanjas de drenaje deben evitarse dónde sea posible. Si es absolutamente necesario su uso, ésta debe ser poco profunda y tener un perfil curvo para facilitar su limpieza y desinfección.

#### Diseño de una Tubería de Drenaje

Así



Así No



#### 3.2.3 Áreas de Comedor y Baños

Las áreas de comedor y baños deben estar específicamente designadas y aisladas de las áreas de producción. El comedor debe tener instalaciones adecuadas para almacenar los alimentos y disponer de sus desperdicios. Lugares permitidos para fumar deben estar aislados de las áreas de producción.

Las instalaciones deben tener facilidades adecuadas para el aseo personal, las cuales deben estar fácilmente accesibles a las áreas de producción, pero no deben converger directamente a estas áreas. Estas instalaciones deben incluir agua fría y caliente, jabón o detergente, toallas desechables o secadores de mano con aire caliente y avisos que indiquen lavado de manos antes de regresar a las áreas productivas. Estas deben ser suficientes para el número de personas que trabaja en el lugar.

#### 3.2.4 Iluminación y Ventilación

Los edificios deben estar iluminados y ventilados adecuadamente, con instalaciones para controlar el aire, asegurando que sea apropiado tanto para la instalación como para el ambiente externo. El diseño de la instalación debe considerar cualquier requerimiento de filtración de aire. Los niveles de luminosidad en cada área deben ser adecuados en función de la tarea realizada. Por ejemplo: no se debe esperar tener la misma luminosidad en una área de almacenamiento que en la que encontramos en un área de empaque.

Los accesorios de alumbrado, los puntos de ventilación y otros servicios, tales como tuberías y conductos eléctricos deben ser diseñados para una fácil limpieza. Dónde sea posible, estas instalaciones deben ir por fuera del área.

Las aberturas en la pared para el paso de servicios deben ser selladas para evitar que se propague la contaminación de un área a otra. Los accesorios de alumbrado en las áreas de manufactura deben estar protegidos (cubiertos), para evitar caída de vidrios al área de trabajo en caso de que un tubo luminoso se rompa.

Deben existir algunos medios para prevenir el ingreso de aire contaminado a las áreas de producción. El sistema más efectivo está basado en ventilación con presión positiva. Las salidas de ventilación no deberán desembocar directamente sobre los equipos de producción.

Los estándares comúnmente aceptados están publicados por ASHRAE "the American Society of Heating, Refrigeration and Air Conditioning Engineers". El estándar apropiado debe ser escogido para el producto o categoría.

### **3.3 Equipos de Fabricación y Empaque**

#### ***3.3.1 Materiales de Construcción***

Un diseño estándar debe ser establecido para los equipos de fabricación y empaque. El estándar debe detallar los aspectos de materiales de construcción y los diseños de elementos requeridos para el producto que se piensa usar. Este diseño estándar debe tomar en cuenta cualquier requerimiento de sanitización, particularmente los posibles efectos del vapor y los productos químicos.

Todas las superficies de los equipos en contacto con el producto deben ser construidas con materiales que no sean reactivos, aditivos o absorbentes del producto en cuestión. Frecuentemente el material escogido es acero inoxidable 316L. Si el producto o el entorno reacciona con el acero inoxidable, pueden usarse ciertos plásticos alternativos, siempre que los procedimientos propios de sanitización sean establecidos sin daño o deterioro, y que el material demuestre ser inerte con el producto. En algunos casos el equipo requerirá pasivación (lavado con ácido) en orden a minimizar la reactividad de la superficie con el producto. Este procedimiento debe ser documentado, validado y repetido en base regular para asegurar la integridad del producto.

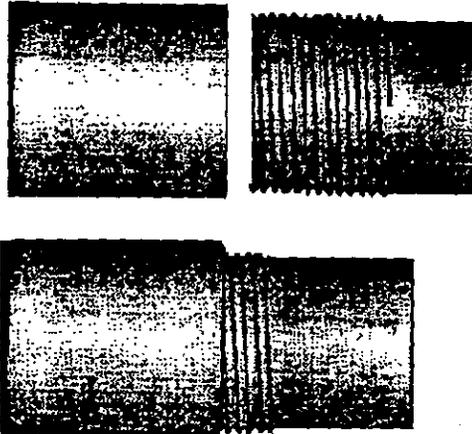
#### ***3.3.2 Diseño Limpio y Sanitario***

Todas las superficies de los equipos deben ser selladas y fácilmente limpiables. En general, las superficies horizontales deben ser evitadas para prevenir la acumulación de polvo y desperdicios. Los equipos deben ser construidos con superficies pulidas o lisas, libres de ángulos rectos (esquinas), agrietamiento o rendijas, y de ser requerido, capaces de soportar elevadas temperaturas de vapor de esterilización o la agresiva acción de esterilizadores químicos.

Soldaduras rugosas, tuercas sobresalientes, pernos o remaches deben ser evitados, lo mismo que cajas sin tapas o tuberías aéreas que no pueden limpiarse fácilmente. Las tuberías de acero inoxidable deben ser soldadas con sistemas continuos - en tanto sea posible - y todas las soldaduras deben ser pulidas en su interior. Las tuberías deben instalarse con pendiente, de modo que el producto siempre escurra. Las tuberías deben diseñarse evitando los puntos de acumulación y áreas muertas (producto detenido).

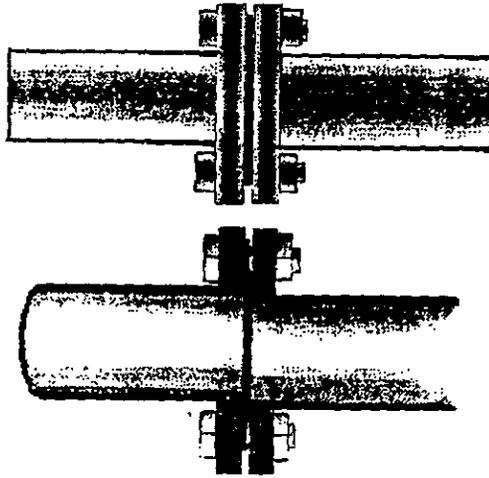
Para productos regulados todas las uniones de tuberías deben ser de diseño sanitario. Uniones macho/hembra con hilo deben evitarse debido a la dificultad de limpieza de los hilos.

#### Uniones con hilo



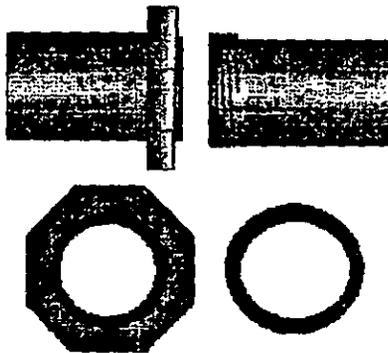
Las uniones con flanges no son aceptadas para la mayor parte de los productos regulados porque éstas tienen ranuras internas donde el producto puede acumularse como se muestra en los siguientes diagramas. Es posible asegurar que dos tuberías estén perfectamente alineadas para asegurar que la superficie interna sea completamente lisa. En el diagrama anterior, se muestra exageradamente el efecto que tienen los bordes.

### Uniones con Falanges

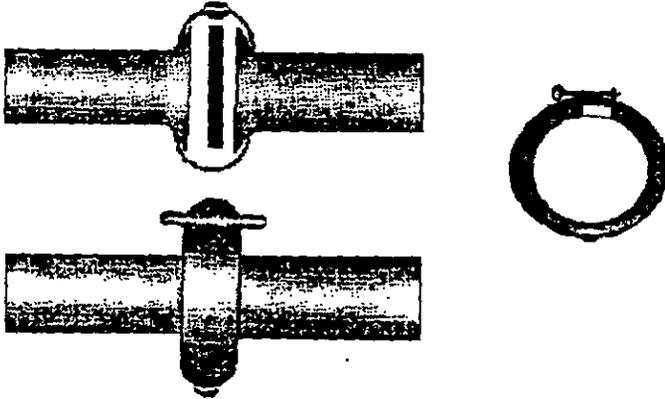


Los acoplamientos recomendados para las plantas de productos regulados son los aquellos empleados por las lecherías o sanitarios, como se ilustran en el siguiente diagrama. Ambos están diseñados para proporcionar buen sello y son fácilmente limpiables.

### Uniones de Lechería



## Uniones Sanitarias



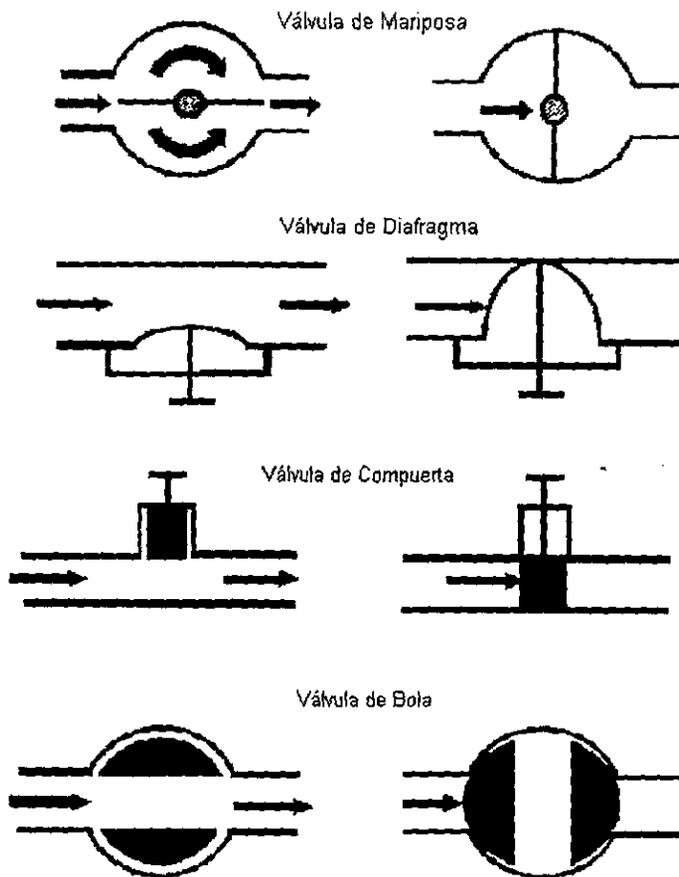
El diseño y construcción de los equipos no debe poner en peligro al producto por tener sellos con filtraciones, goteo de lubricantes, empaques o acoples mecánicos gastados u otras fallas similares. Dónde se consideren posibles tales fallas es apropiado tomar medidas preventivas como la instalación de protecciones, collares, etc.

En todas partes dónde el producto o alguno de sus componentes esté expuesto debe ser protegido de la contaminación ambiental mediante el uso de cubiertas plásticas o de acero inoxidable y uniones adecuadas según sea el caso. Cualquier cubierta debe ser diseñada para su fácil limpieza y debe ser incorporada dentro del programa rutinario de limpieza. Las cubiertas deben ser usadas sobre cualquier tolva, tanque de fabricación y equipos de llenado, y sobre cualquier material de empaque expuesto.

Los tanques deben tener las orillas curvas y los fondos inclinados (pendiente) con la salida en el punto más bajo. Su parte superior debe ser en forma de cúpula para permitir que el condensado drene dentro del tanque. Los dispositivos de venteo de los tanques y las líneas de resbale deben tener mallas para prevenir la entrada de plagas. En algunas plantas de productos regulados las ventilaciones de los tanques necesitan protección microbiológica también. Los encargados de seguridad de proceso y aseguramiento de calidad deben estar involucrados en el diseño de estos dispositivos.

En las plantas de productos regulados, todas las válvulas deben ser limpiadas en el lugar, o ser fácilmente desmontables. Los tipos de válvulas normalmente usados son de diafragma y mariposa. Para los procesos de alta presión, estas válvulas son inadecuadas y válvulas de compuerta o de bola son las recomendadas.

La desventaja de estas válvulas es que atrapan restos de producto en sus partes internas que no quedan en contacto con los agentes de limpieza durante el lavado. Estas válvulas deben ser desmontadas para su limpieza.



### 3.4 Sistema de Tratamiento de Agua

El sistema de tratamiento de agua debe ser apropiado para las necesidades de la instalación, en términos de calidad y cantidad de agua requerida. Los tipos de tratamiento de agua, incluyen ósmosis inversa, ablandamiento y deionización. El grado de purificación requerido debe ser determinado por los tipos de productos a fabricar.

Los sistemas de pretratamiento del agua sirven como una etapa para remover el material en suspensión, silicatos, compuestos orgánicos, cloro y materiales coloidales del agua de alimentación antes de entrar al sistema de tratamiento. Sistemas modernos de tratamiento de agua tienen filtros multimedios, específicamente diseñados de acuerdo a la calidad del agua de entrada y la requerida a la salida. Es también posible el uso de un filtro de carbón activado y filtro de partículas. Estos combinan una profunda filtración con carbón activado, arena y resinas de intercambio iónico.

El filtrado consiste en el uso de un amplio rango de materiales, de diferente densidad y tamaño de partícula, los cuales cuando el sistema es retrolavado, remueven el material acumulado y los componentes no separados de acuerdo al tamaño.

#### *3.4.1 Control Microbiológico*

Los sistemas de agua son particularmente susceptibles a la contaminación microbiológica y deben ser diseñados para prevenir la proliferación de microorganismos y que se introduzcan dentro de los productos. Dónde sea necesario, un sistema de tratamiento antimicrobiano debe ser incluido. Los sistemas apropiados incluyen:

1. Calentamiento mayor a 85° C. Dónde el calor es usado como control microbiológico en sistemas de agua, el agua debe ser mantenida sobre 85°C todo el tiempo, en todo el sistema. Para asegurar la distribución uniforme del calor, es necesaria recirculación en el sistema. Los sistemas calentados tienen un alto costo de operación y un alto costo de instalación por concepto de recubrimientos adiabáticos. Por otra parte si el proceso requiere el agua a temperaturas menores a 85°C entonces será necesario incluir sistemas de enfriamiento al suministro de agua.
2. La ozonización es un sistema desinfectante efectivo, típicamente entre 0.1 y 0.5 ppm, también con costos relativamente altos de operación y mantenimiento. Por la naturaleza corrosiva y peligrosa del ozono, es recomendado que opere a las más bajas posibles. Como todo agente germicida, la efectividad del ozono depende de su concentración, el tiempo de exposición y de la resistencia innata

del microorganismo presente. Es necesario instalar luces ultra violeta en los puntos de uso para remover el ozono. El agua debe recircular a una velocidad apropiada para asegurar una distribución uniforme del ozono.

3. La luz Ultra Violeta (UV) a 254 nm., es sólo efectiva en aguas claras e incoloras. La transmisión de la luz UV se ve reducida por partículas suspendidas, material orgánico y algunos pigmentos. Un buen sistema UV tiene filtro de partículas antes de la lámpara para remover desechos y partículas microbiológicas. Las limitaciones de las lámparas UV son:
  - Generan una gran cantidad de calor en su uso y sólo opera con agua circulando.
  - Tardan 30 segundos en alcanzar la onda larga de operación y cualquier flujo que pase en ese periodo no será totalmente tratado
  - Se toma un tiempo considerable para incapacitar o matar los microbios con el sistema en movimiento, y este tiempo puede no ser suficiente para asegurar la efectividad.

Buena parte de este problema puede resolverse moviendo el agua a través de las lámparas UV en un sistema de recirculación continua. Luces UV no deben usarse como el único mecanismo de control microbiano.

4. Filtros estériles (generalmente  $\leq 4 \mu\text{m}$ ), éstos no deben ser usados como único mecanismo de control microbiológico, debido al potencial crecimiento de bacterias en el filtro. Filtros usados en el punto de uso del agua deben ser capaces de esterilizarse o ser desechados después de cada uso. Los filtros se empiezan a bloquear después de un periodo de uso y pueden restringir el flujo de agua, es por lo tanto, importante medir el diferencial de presión a través del filtro.

No importa qué tipo de control microbiológico se use, éste debe ser debidamente validado para probar su efectividad.

Para mantener la integridad microbiológica del agua tratada, es necesario un flujo continuo a través de un sistema antimicrobiano. Este debe mantener el agua tratada moviéndose en un "loop" continuo. Los sistemas de tratamiento de agua se deben mover en "loops" separados del agua de alimentación, de manera que aunque no se utilice el agua tratada y ésta se mantenga en circulación constante. Esto es frecuentemente referido como "el sistema ocho" (doble loop)

El agua fluyendo a través de las tuberías, crea una "viscosidad" o capa límite en la superficie de la tubería debido al efecto de resistencia causado por la tensión superficial del agua. Cualquier microbio que cae en esta capa límite estará en una zona de relativa calma, proliferando y formando una película de célula a lo largo de la superficie interior.

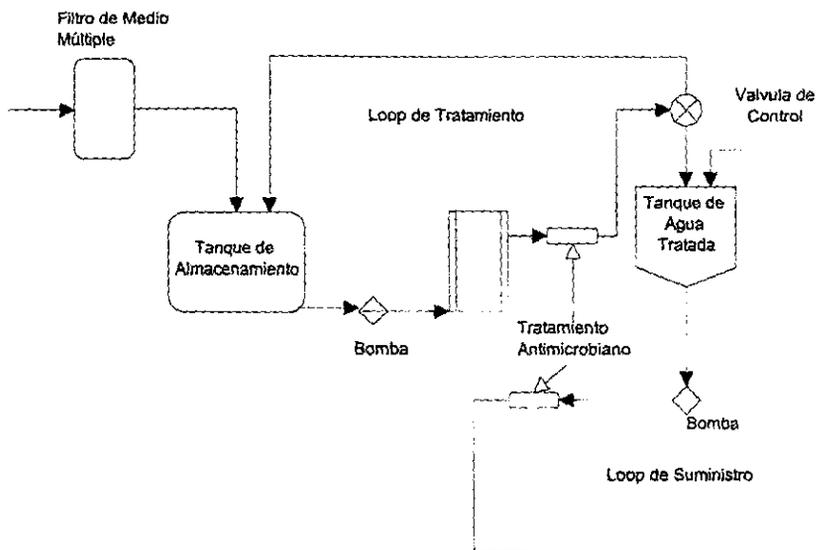
Esta biopelícula eventualmente crecerá dentro del flujo del agua y estos grupos de células se esparcirán a través de ella. Si estos grupos son muy grandes los sistemas antimicrobianos pueden no afectar los centros o núcleos de estas células.

Los flujos deben tener la velocidad suficiente para asegurar:

- La "viscosidad" en un mínimo -normalmente 5um. Esto debería limitar cualquier biopelícula a no más de 5 celdas de profundidad y cualquier grupo que se rompa será de tamaño suficientemente pequeño para ser manejados por el sistema antimicrobiano.
- El efecto de cualquier tratamiento antimicrobiano debe ser distribuido de manera uniforme

El siguiente diagrama muestra el "sistema ocho" de tratamiento de agua (doble loop)

Diagrama Simple del Sistema Ocho para el Tratamiento de Agua.



### **3.5 Laboratorio**

El laboratorio analítico debe estar separado del área de producción. Esto es necesario para prevenir la contaminación del laboratorio con materiales desde la operación, y proteger las áreas de manufactura de la contaminación desde el laboratorio. Cualquier análisis que sea parte del proceso de producción debe ser hecho dentro de pequeños laboratorios en las áreas de producción, pero físicamente separado de las áreas de proceso.

Debe existir un área separada para la evaluación sensorial de productos. Esa área debe tener una iluminación equivalente a luz del día, estar libre de contaminaciones y olores, y pintada de un color neutral.

Si la instalación necesita pruebas microbiológicas o análisis de activos biológicos como antibióticos o enzimas, el laboratorio debe estar construido separado de todas las operaciones de manufactura. Estos laboratorios deben ser diseñados aislados y con control de los microbios y activos biológicos que puedan desarrollarse durante una prueba normal. Estos laboratorios deben tener campanas de aire fuera del edificio y lejos de cualquier área de proceso.

El aire que sale de los laboratorios de activos biológicos debe ser filtrado para atrapar cualquier partícula de polvo que flote en el aire. Dentro del laboratorio microbiológico debe existir un área aséptica de análisis con ambiente controlado.

### **3.6 Areas de Almacenamiento**

Las áreas de almacenamiento deben ser diseñadas para proporcionar un espacio adecuado para varios tipos de materiales, equipos y productos. Deben existir áreas separadas para los ingredientes, materiales de empaque, productos en proceso, productos a granel, producto terminado, devoluciones y material rechazado. El diseño de las áreas de almacenamiento debe facilitar el sistema PEPS (Primero en Entrar Primero en Salir), accesibilidad a las tarimas y control de plagas.

Si en una instalación no se tiene un control del sistema computarizado y una base de datos de la localización de los materiales, una zona separada de cuarentena debe ser establecida para toda la recepción de materiales pendientes por liberar. Para los productos farmacéuticos, esta área de cuarentena debe estar físicamente aislada de otras áreas de almacenamiento.

Muchos productos regulados requieren un área específica con ambiente controlado de manera que se puedan abrir y muestrear los materiales al ingresar a la planta bajo condiciones de mínimo riesgo para las muestras y el ambiente.

Áreas separadas de almacenamiento son necesarias para materiales de limpieza, lubricantes, otros materiales peligrosos, y equipos usados sobrantes o de poco uso. En estas áreas de almacenamiento deben estar alejadas las materias primas, los componentes y productos.

### **3.6.1 Almacenamiento a Granel**

Las áreas de descarga de materias primas a granel deben estar bien diseñadas para minimizar la probabilidad de equivocaciones. Las líneas de descarga deberán ser cubiertas, identificadas y de preferencia de diferentes tamaños para minimizar las posibilidades de errores en las conexiones. Suficiente espacio debe estar disponible para la sanitización de los conectores de mangueras y para las maniobras de los camiones tanque.

El criterio de diseño para los tanques de almacenamiento de graneles es similar al cubierto en la sección de "Equipos de Fabricación y Empaque"

## **3.7 Cómo Evaluar Diseño, Construcción e Instalación**

Los métodos propuestos para la evaluación del diseño, construcción e instalación incluyen:

1. Revisar todos los procedimientos estándar de operaciones pertinentes para el diseño y construcción de la instalación:
  - Verificar que el aseguramiento de calidad revisó y aprobó las etapas.
2. Durante la visita al lugar:
  - Observar los espacios bajo las puertas o la construcción de los edificios
  - Ver si hay excesivas tuberías sobre las cabezas o luces desprotegidas en áreas de fabricación o empaque
  - Verificar que los pisos de fabricación y empaque tengan drenajes efectivos y si el tipo de drenaje es adecuado
3. Obtener un plano de la instalación, los espacios para materiales y movimiento de personas para asegurar un flujo lógico:
  - Revisar que la separación de las áreas sea la suficiente
  - Estudiar la disposición de los equipos, revisar la posibilidad de que los productos o materias primas se confundan o haya contaminación cruzada con los equipos vecinos
  - Observar el acceso del personal a los baños, vestidores y áreas de comida.
4. Caminar por las áreas externas de la instalación:

- Asegúrese de que las áreas externas están diseñadas y construidas adecuadamente
  - Busca hoyos o espacios en el exterior de la construcción
  - Verificar que el terreno esté bien mantenido y la vegetación no esté creciendo pegada a la construcción. Generalmente, la vegetación no debe crecer a 1 metro de los edificios
5. Revisar el ambiente circulante. Asegurarse de que no hay fuentes significativas de contaminación cercanas. Si una fuente de contaminación es detectada, asegúrese de que la medida correctiva apropiada ha sido tomada dentro de la instalación.
  6. Revisar el material de construcción de todos los equipos. Asegúrese que madera o acero dulce no ha sido usado. Si está siendo usado equipo de plástico, pregunte la necesidad y soporte con datos. Busque alguna señal que muestre óxido o corrosión que indique el error o uso inapropiado del grado de acero inoxidable.
  7. Obtenga un diagrama y visualmente inspeccione la distribución del sistema de tratamiento de agua. Verifique que no haya puntos muertos a la largo del sistema en una distancia de no más de seis veces el diámetro de la tubería y que los "loops" de recirculación cubran el sistema completo.
  8. Revise la separación de los laboratorios, especialmente el microbiológico.
  9. Revise que las puertas de salida de los tanques en patios son seguras para los materiales almacenados y están adecuadamente protegidos de los elementos externos, y las ventilaciones de los tanques están diseñadas para evitar la entrada de contaminantes

### **3.8 Aprendiendo de Otros**

En una instalación, un sistema de extracción de aire fue diseñado para funcionar en forma continua. El problema se produjo porque como éste debía estar siempre operando, la salida desde el edificio no se cerraba por sí sola con celosía u otra pantalla. Cuando el sistema fue detenido, la salida del sistema proporcionó una gran entrada para las plagas que ingresaron al área.

Un ejemplo de la construcción de un equipo con un material incompatible, ocurrió en una planta que manufactura "shampoo" anticaspa en reactores de acero inoxidable que no fueron pasivados. El fierro libre, disponible en el reactor, reaccionó con el producto, produciendo una coloración violeta y el producto fue rechazado.

## 4 Tarjetas de Fórmula, Especificaciones y Estándares

Los estándares de manufactura, las fórmulas y especificaciones son las formas fundamentales de cualquier sistema de calidad. Ellas son las especificaciones de los atributos de los componentes e ingredientes, la receta y el proceso de crear el producto terminado y los límites de operación de las variables importantes. El propósito de escribir los estándares es asegurarse de que la manufactura del producto sea reproducible, confiable y que cumpla con todos los requerimientos de las regulaciones locales.

Los estándares de manufactura, la descripción de los sistemas y procesos necesarios, deben ser preparados y emitidos por Desarrollo de Producto. Es también una responsabilidad de desarrollo de producto el preparar y entregar los estándares físicos tales como el color y el perfume. Estas muestras estándar deben ser reemplazadas anualmente.

Desarrollo Efectivo = Estándares Definidos = Calidad Reproducible

### 4.1 Principios Generales

Desarrollo de producto es responsable por desarrollar el producto y el empaque, así como proveer la fórmula y especificaciones a la planta productora para la traducción de la documentación a producción.

La planta productora es responsable de reproducir fielmente el producto que desarrollo de producto ha diseñado. La tarjeta de fórmula autoriza la manufactura de dicho producto en la planta productora. La operación de producción no debe permitirse si no se cuenta con las autorizaciones pertinentes en la tarjeta de fórmula y las especificaciones para el producto que se pretende producir y vender. Esto también aplica para la producción de una OE (Orden Experimental). En cada manufactura local deben estar los procedimientos en campo y asegurarse de que estén actualizados, las fórmulas de fabricación aprobadas, así como los componentes y procesos aprobados para su uso.

Todas las materias primas y materiales de empaque deben ser comprados de acuerdo con las especificaciones dadas por desarrollo de producto, aprobadas por aseguramiento de calidad y compras, y con acuerdo anterior con el proveedor. El proveedor debe tener una copia actual de la especificación del material.

Aquí debe transferirse la tecnología formal al proceso, rápidamente definir criterios para mover nuevos productos desde desarrollo de producto a las plantas productoras. Esto es también aplicable cuando se cambia la producción desde la manufactura local a otra. Se sugiere como criterio de éxito para el producto incluir rápidamente los requerimientos del proceso que nos muestran la capacidad de alcanzar las metas de control del proceso.

#### *4.1.1 Métodos para Establecer Requerimientos*

Las fórmulas deben completarse con los requerimientos regulatorios del mercado propuesto. El proceso de desarrollo debe ser seguido y debe estar bien documentado en los reportes técnicos, datos, resúmenes y características del producto. Desarrollo de producto debe también documentar las bases para las especificaciones de los ingredientes y componentes.

Los estándares de calidad para la manufactura del producto serán emitidos por desarrollo de producto definiendo el proceso y los sistemas necesarios para una producción confiable. Los estándares deben ser confirmados por el proceso de orden experimental.

La responsabilidad de la OE para la introducción de una nueva fórmula es de desarrollo de producto. Cambios en el proceso o manufactura local son responsabilidad de la planta productora con el acuerdo de desarrollo de producto.

#### *4.1.2 Revisión y Aprobación*

Las fórmulas y especificaciones deben ser aprobadas por desarrollo de producto, regulatorio, toxicología, seguridad y aseguramiento de calidad (o departamentos equivalentes) antes de la emisión final. Además, la planta productora debe estar de acuerdo antes de tener la tarjeta de fórmula y las especificaciones finales. Este departamento debe asegurar que el producto cumple con los requerimientos regulatorios, es apropiado para la producción y su uso es seguro.

Cualquier modificación a las especificaciones, estándares o procedimiento del producto, debe ser apropiadamente revisado y aprobado por aseguramiento de calidad y otras personas que sean necesarias antes de la implantación. Cualquier cambio en las materias primas o los materiales de empaque, incluidos cambios de proveedor, deben ser aprobados por desarrollo de producto.

#### *4.1.3 Distribución y Control*

Las fórmulas y especificaciones son documentos confidenciales y la circulación de ellas debe ser restringida y controlada. Este documento no debe dejar de usarse pero debe estar seguramente guardado cuando no está en uso.

Desarrollo de producto debe asegurar un sistema maestro de registros de todas las fórmulas y especificaciones que han sido emitidas. Este registro maestro sirve como registro histórico para cualquier investigación, cualquier queja y de referencia para desarrollo de productos futuros.

Todas las tarjetas de fórmula y especificaciones obsoletas o que han sido reemplazadas deben ser sacadas de uso activo. Sólo la copia del archivo maestro debe permanecer, esto evita cualquier uso accidental de una fórmula fuera de vigencia.

#### **4.1.4 Control de Cambio**

El control de cambio en base diaria es necesario para todos los productos, con el fin de asegurar que el producto que está haciendo la planta productora es el mismo generado por desarrollo de producto.

Los productos registrados requieren una mayor atención. Es muy importante que exista un verdadero trabajo en equipo entre desarrollo de producto y la planta productora para asegurar que el producto es estable, además ambos deben tener un buen sistema de control de cambio para asegurar que los registros reflejan la realidad en cuanto a fórmula, métodos de producción, equipos y materiales.

## **4.2 Tarjetas Fórmula**

Desarrollo de producto tiene la responsabilidad de asegurar que las especificaciones del producto están establecidas basadas en las expectativas del consumidor para el desempeño del producto y los requerimientos regulatorios. Estas especificaciones deben describir características importantes del producto y no deberán incluir factores no críticos. Las características del producto deben ser descritas como variables o atributos.

Desarrollo de producto tiene la responsabilidad de documentar las bases para las especificaciones. Estas pueden ser en forma de reportes técnicos, diagramas de evolución de la calidad, resumen de datos o reportes de productos terminados.

Las especificaciones deben definir la estabilidad del producto y del empaque. Para los productos que requieren prueba de estabilidad, las pruebas que deben ser conducidas ante condiciones extremas de almacenamiento y distribución teniendo las especificaciones antes de ser liberados.

La definición de la capacidad aceptada es una responsabilidad conjunta de desarrollo de producto y la planta productora. De entre los factores que deben ser considerados, cuando se define la aceptabilidad del producto y la capacidad del proceso son:

1. El rango entre el límite inferior y superior
2. La exactitud o precisión del método o prueba analítica
3. La variabilidad esperada del proceso y los materiales

Es reconocido que las especificaciones no pueden siempre estar totalmente completas o los rangos totalmente probados en el tiempo de iniciar la producción. Durante el inicio de la producción en forma se da la oportunidad de afinar el proceso, los métodos de prueba, los rangos de especificaciones, siendo un trabajo conjunto entre desarrollo de producto y la planta productora.

De cualquier modo antes de partir, el equipo debe garantizar y hacer permanentes las especificaciones, allí debe haber un acuerdo para que el producto que se desea manufacturar esté completo y confiable.

#### *4.2.1 Descripción Adecuada del Producto*

Los productos a granel y terminados serán elaborados de acuerdo a una tarjeta de fórmula aprobada y estándares de manufactura para el mercado destino. Debe haber un procedimiento escrito para describir las tarjetas de fórmula, que especifique un formato estándar y lo que debe ser incluido. Las tarjetas de fórmula y estándares de manufactura deben incluir como mínimo:

- Lugar de producción
- Nombre del producto, referencia o código de fórmula y el mercado propuesto (países dónde se comercializará el producto)
- Lista completa de todos los ingredientes según nombres químicos
- Cantidades porcentuales de ingredientes
- Instrucciones de manufactura detallada
- Límites de rendimiento aceptables
- Variables del producto terminado y en proceso, incluidos los métodos analíticos
- Lugar de Manufactura
- Fecha de emisión y caducidad de la fórmula
- Firmas de aprobación

### **4.3 Especificaciones de Materias Primas**

Desarrollo de producto es responsable de asegurar que las especificaciones del material están establecidas basadas en las expectativas del consumidor para el desempeño del producto y para los requerimientos regulatorios relevantes.

En estas especificaciones deberán describirse todas las características importantes del material en los sistemas de manufactura. Esto es especialmente importante si se cambia de proveedor o si el proveedor modifica sus procesos.

Las especificaciones de la materia deberá contener como mínimo:

- Nombre químico
- Concentración y pureza del material
- Nombre de los proveedores aprobados y lugares de producción
- Requerimientos específicos de entrega, si es que aplica
- Una descripción de las propiedades, físicas, químicas y microbiológicas con los límites y métodos de análisis
- Una prueba de identificación para distinguir el material de sustancias similares
- Instrucciones de almacenamiento y muestreo
- Fecha de vencimiento del material y frecuencia de reinspección
- Datos de seguridad
- Firmas de aprobación

#### **4.4 Materiales de Empaque**

##### *4.4.1 Especificaciones Relevantes para Productos y Equipos*

Desarrollo de productos es responsable de asegurar que las especificaciones del empaque están establecidas basadas en las expectativas del consumidor para el desempeño del producto y para todos los requerimientos regulatorios relevantes. En estas especificaciones deberán describirse todas las características importantes del material y no deberán incluirse factores no críticos.

Un requerimiento importante de las especificaciones del material de empaque, es que el material corra eficientemente en las líneas. Esto debe ser determinado durante las pruebas de línea. Esto es especialmente importante si se cambia de proveedor del material, o si el proveedor modifica su proceso.

Las especificaciones del material de empaque deben contener como mínimo:

- Una descripción
- Nombre de proveedores aprobados
- Un dibujo o diseño y los límites de color
- Dimensiones y tolerancias
- Características físicas, incluido el material de construcción
- Requerimientos de entrega, si es necesario
- Instrucciones de muestreo y almacenamiento
- Métodos de ensayo

- Frecuencia de reinspección del material almacenado
- Firmas de aprobación

#### **4.5 Métodos de Ensayo (Analíticos, Microbiológicos y de Empaque)**

Los métodos de ensayo son desarrollados para un fin particular, y no pueden ser usados para ningún otro propósito a menos que se valide expresamente. Los métodos deben definir claramente para los productos o materiales que fueron creados.

Todos los métodos que se utilizan deben ser validados. Esta validación incluirá comprobación de su exactitud, sensibilidad, reproducibilidad y linealidad. Si un laboratorio de la planta productora necesita modificar un método, ellos deben tener la participación de desarrollo de producto, y deben validar el método modificado antes de cambiarlo (más detalles se describen en el capítulo número 6).

Cada lugar que incluya un método validado en otro lugar, debe verificar que el método produce el resultado deseado con su equipo y su personal. El proceso y verificación debe llevarse a cabo por analistas diferentes, diferentes lotes de materiales y diferentes piezas del equipo (de ser posible). Este proceso completo debe documentarse.

#### **4.6 Sistemas de Ensayo de Estabilidad y Fecha de Expiración**

##### *4.6.1 Protocolo Establecido*

Las fórmulas deben establecer sobre el empaque final las expectativas de almacenamiento y uso. Los datos sobre estabilidad deben ser generados por desarrollo de productos antes de la entrega de la fórmula a la planta productora, y esos datos deben documentarse.

La estabilidad de largo plazo en el empaque final es responsabilidad de las plantas de manufactura, pero debe haber un acuerdo entre desarrollo de producto y la planta productora que asigne claramente esta responsabilidad.

Las pruebas iniciales de estabilidad pueden no ser hechas necesariamente con el empaque final; sin embargo, la prueba de estabilidad final, debe ser hecha antes de liberar la fórmula para que la planta productora la incluya en la producción de rutina. Si el producto a granel será sometido a almacenaje se deben llevar a cabo pruebas de estabilidad por separado.

Cada ensayo de estabilidad debe tener su propio protocolo, el cual debe incluir como mínimo:

- Nombre del producto
- Condiciones de almacenamiento
- Duración y frecuencia del ensayo
- Métodos de ensayo
- Criterios de éxito
- Firmas de aprobación

Un reporte resumiendo los datos de estabildades y las conclusiones que deben ser tomadas en cuenta para la ejecución de cualquier ensayo.

#### *4.6.2 Métodos de Indicación de Estabilidad*

Los métodos analíticos de ensayos utilizados para establecer datos de estabilidad deberán tener la capacidad de detectar cualquier descomposición del producto. Los métodos de ensayos rutinarios utilizados para liberar el producto no son normalmente suficientes para detectar descomposición del producto. Un acabado conocimiento del producto es necesario para prever una posible descomposición y desarrollar los métodos apropiados que indiquen estabilidad del producto.

Es responsabilidad de desarrollo de producto establecer los métodos de estabilidad que deben aplicarse, para tener programas de estabildades en las plantas.

#### *4.6.3 Fechas de Vencimiento Respaldados por Datos de Estabilidad*

Los resultados de estabildades deben ser evaluados estadísticamente para establecer la fecha de vencimiento para los productos que requieran incluirla y las condiciones de almacenamiento para un producto, basado en numerosos estudios.

#### *4.6.4 Control de Cambio*

Se deben tomar medidas para poder efectuar estudios adecuados de estabilidad cada vez que haya un cambio en el producto, los ingredientes, los procesos de producción o el empaque. Desarrollo de producto debe estar involucrado en la decisión para determinar un proceso de fabricación, en todo caso, nuevos ensayos de estabilidad son necesarios.

## **4.7 Sistemas de Estándares de Manufactura**

### ***4.7.1 Estándares de Fabricación***

Cada planta tendrá su propio sistema de distribuir las instrucciones de producción. Cada sistema debe estar definido y establecido, para ser apropiadamente mantenido y respaldado para asegurar que solamente los estándares actualizados se incluyen.

Los estándares de procesamiento deberán incluir:

- Tamaño / capacidad y tipos de los equipos que van a ser usados
- Requerimiento para la preparación del equipo, incluyendo limpieza y sanitización
- Variables que van a ser controladas, incluyendo temperaturas, presión, tiempo de mezclado y velocidad de flujos
- Orden de adición de los ingredientes
- Requerimiento de muestreo y ensayo
- Estándar de Muestreo

### ***4.7.2 Estándares de Empaque***

Cada planta tendrá su propio método para distribuir las instrucciones de empaque. El sistema debe estar mantenido adecuadamente para asegurar que solamente los estándares actualizados se incluyen.

Los estándares de empaque deberán incluir:

- Nombre del producto y tamaño / volumen del empaque
- Equipo que será usado, cuando sea necesario, especificaciones operacionales
- Descripción de envases tapas y etiquetas
- Estándares de peso de llenado
- Especificaciones de las etiquetas
- Requerimientos de codificación del producto
- Procedimiento de muestreo y ensayos
- Estándares de muestreo

## **4.8 Cómo Medir Tarjetas de Fórmula, Especificaciones y Estándares**

Los métodos sugeridos para evaluar tarjetas de fórmula, especificaciones y estándares son:

1. Revisar los sistemas del lugar para controlar las tarjetas de fórmula, especificaciones y estándares:
  - Asegúrese que sólo hay una versión del documento y está actualizado

- Asegúrese que un archivo de especificaciones históricas existe y es mantenido
  - Busque que todas las especificaciones y documentos maestros de producción estén aprobados por aseguramiento de calidad
2. Revisar que el funcionamiento del sistema de control de cambio asegure un proceso adecuado para los registros de productos:
    - Examine los registros de productos para determinar que cada producto está registrado de acuerdo a lo exigido por las agencias regulatorias
    - Compare las tarjetas de fórmula actuales con los registros de los productos
    - Compare los procesos de manufactura con los registros del productos
  3. Revise que el sistema de control de cambios asegure un funcionamiento apropiado para los productos no registrados:
    - Compare los procesos de manufactura con la tarjeta de fórmula, las especificaciones y los estándares de manufactura
  4. Compare los análisis de laboratorio contra las especificaciones:
    - Revise que los límites en las hojas de laboratorio son los mismos que en las especificaciones
    - Revise que los métodos han sido validados, verificados y la información está disponible
    - Revise los protocolos de estabilidades de las muestras
    - Para todos los productos desarrollados en el lugar, revise los métodos de estabilidades indicados
    - Para la planta productora, revise el programa de estabilidades a largo plazo

#### **4.9 Aprendiendo de Otros**

Una fórmula revisada de una crema para el tratamiento del acné fue emitida sin los datos de estabilidad de empaque. La nueva fórmula interactuó con el tubo laminado, causando el delaminado de la superficie de plomo contaminando el producto, todo el inventario se recogió y se destruyó.

Productos manufacturados sin tarjeta de fórmula pueden tener problemas de estabilidad e incumplimiento con la regulación.

## 5 Procedimientos Escritos

Los productos superiores son realizados por procesos bien diseñados y cuidadosamente ejecutados. Con el fin de lograr consistencia en la calidad del producto, los procesos de trabajo deben ser reproducibles una y otra vez. La clave para lograr esta capacidad de repetición en una operación compleja es: procedimientos bien escritos y fielmente seguidos.

Las buenas prácticas de manufactura requieren que las principales actividades de la operación sean regidas por procedimientos escritos y que estos procedimientos sean seguidos. Buenos procedimientos y correctamente seguidos dejan pocas posibilidades para errores.

La historia familiar de todos, alguien, cualquiera y nadie ilustra el por qué necesitamos procedimientos:

Había que hacer un importante trabajo y Todos estaban seguros que Alguien lo haría. Cualquiera lo podría haber hecho, pero Nadie lo hizo. Alguien se enojó por que era el trabajo de Todos. Todos pensaron que Cualquiera lo haría, pero Nadie se dio cuenta que Todos no lo harían. Finalmente, Todos culparon a Alguien cuando Nadie hizo lo que Cualquiera podría haber hecho en primer lugar

Autor Desconocido.

### 5.1 Principios Generales

Cómo mínimo, todas las instalaciones deberán tener procedimientos bien escritos, comprensibles, completos, actualizados y aprobados, que cubran todos los aspectos apropiados de aseguramiento de calidad, tal como lo requieren las agencias regulatorias locales. Los procedimientos deberían definir claramente cada etapa de la operación.

Ejemplo de procedimientos que deberían estar en el lugar incluyendo lo siguiente:

- ¿Cómo establecer procedimientos?
- Responsabilidades y operación del departamento de calidad
- Recepción, muestreo, almacenamiento y liberación de materias primas, incluyendo la comparación de análisis a las especificaciones
- Recepción, muestreo, almacenamiento y liberación de materiales de empaque
- Despeje de la línea

- Mantenimiento, limpieza y sanitización del equipo
- Preparación de los registros de producción y control, incluyendo las medidas para la calidad del producto
- Métodos para evitar la presencia de microorganismos indeseables en los productos
- Reprocesamiento de lotes
- Control de etiquetas, emisión, uso y conciliación
- Muestreo, prueba y liberación de producto terminado
- En la mayoría de las plantas reguladas, conciliación de materiales y componentes usados en relación al inventario producido
- Prácticas de laboratorio, incluyendo cómo investigar resultados fuera de límite, efectuar repetición de pruebas si es necesario, etc.
- Procedimiento de bodega para productos en cuarentena y almacenados
- Manejo, prueba y reprocesamiento de producto devuelto
- Distribución de productos y rotación de inventarios
- Seguimiento a lotes
- Sistema de recuperación de productos, incluyendo necesidades de prueba, frecuencia de pruebas, criterio de éxito y las acciones que se van a tomar si los criterios de éxito no se cumplen
- Inspección de camiones antes de cargar los materiales o los productos
- Programa de estabilidad
- Revisión anual de los productos con drogas, dónde sea necesario
- Manejo de quejas
- Entrenamiento en Buenas Prácticas de Manufactura
- Prácticas para el personal, incluyendo vestimenta adecuada, control de enfermedades, etc.
- Calibración, inspección e identificación de equipos, medidores, manómetros, pesas, balanzas, termómetros, registradores, instrumentos de laboratorio, etc.
- Sistema de control de plagas
- Operación y mantenimiento del sistema de agua purificada
- Procedimientos de etiquetado y ordenamiento de diversos contenedores para cosas tales como: reproceso, basura, etc.
- Sistema de control de cambio de documentos
- Investigaciones de calidad y manejo de desviaciones

La lista de procedimientos no está mencionados no está completa. Ha sido proporcionada sólo como un ejemplo de los tipos de procedimientos que deben ser adecuadamente escritos y aprobados, en los cuales al empleado se le debe dar entrenamiento e información.

### **5.1.1 Formato Consistente**

Los procedimientos deben seguir un formato estándar en la localidad. El formato deberá incluir lo siguiente:

- Título y objetivo
- Responsabilidad designada
- Definición de términos
- Descripción detallada del procedimiento
- Fecha de edición y número de revisión
- Necesidad de equipo y seguridad, según corresponda
- Autorización y aprobación

El juego maestro de procedimientos debe ser mantenido en una ubicación segura. Copias de trabajo de los procedimientos aprobados deben estar absolutamente disponibles para los que desarrollan las tareas cubiertas por los procedimientos. Existen distintas maneras de satisfacer esta necesidad, desde cuadernos hasta sistemas computarizados. La clave es que el procedimiento correcto esté disponible en cualquier momento en que alguien necesite usarlo.

No se debería permitir la copia no controlada de procedimientos. De otra forma, se hace casi imposible asegurar que sólo se están usando los procedimientos vigentes.

Es responsabilidad de la gerencia operativa asegurar que se establezcan procedimientos apropiados. El personal que realiza las tareas debería estar involucrado en la escritura de los procedimientos. Esto ayudará a asegurar que lo que está escrito realmente corresponde a lo que se está haciendo en la operación. Cuando aseguramiento de calidad revise el procedimiento propuesto para su aprobación, determinará si esta práctica real, según está escrito satisface o no los requerimientos del proceso de operación.

### **5.2 Control y Aprobación**

Es responsabilidad de aseguramiento de calidad la aprobación de todos los procedimientos relacionados con manufactura, empaque, almacenamiento y distribución de productos.

Aseguramiento de calidad debe garantizar que todos los procedimientos de la localidad sean consistentes con los requerimientos y regulaciones aplicables. Copias de los procedimientos y de las buenas prácticas de manufactura reglamentarios deben estar disponibles.

### 5.2.1 Control de Cambios

En el momento en que se vaya a producir un cambio en una operación, todos los procedimientos afectados deben ser revisados antes de comenzar los cambios. Debe existir un sistema para controlar la forma en que se hacen estos cambios, incluyendo la aprobación de aseguramiento de calidad. Otros estarán involucrados en la aprobación de los cambios, según corresponda.

En cualquier momento en que exista un cambio o un nuevo procedimiento, todos los afectados deben ser entrenados en el nuevo procedimiento. Este entrenamiento debe ser documentado.

### 5.2.2 Revisiones Periódicas

Un sistema debe estar implementado para asegurar que todos los procedimientos son periódicamente revisados, ésta debe ser documentada. Parte del proceso de revisión debe incluir la eliminación de todos los procedimientos obsoletos. Aseguramiento de calidad debe aprobar todos los cambios en los procedimientos así como también las revisiones periódicas.

Un juego de los procedimientos actuales debe ser mantenido en un área segura. Dónde sea necesario, debe existir un juego histórico de procedimientos obsoletos. Los registros históricos hacen posible determinar cuáles eran los procedimientos que estaban vigentes cuando se producía un producto.

## **5.3 Cómo Evaluar Procedimientos Escritos**

Los métodos incluidos para evaluar los procedimientos escritos incluyen:

1. Revisar el índice de materias en la copia maestra del manual de procedimientos de la localidad. Hacer una copia del índice de materias y remitirse a él cuando esté revisando otros manuales de procedimiento en la localidad. Verifique que los manuales estén actualizados, completos y accesibles.
2. Pida a los técnicos u operadores que le muestren sus procedimientos y cómo los usan.
3. Seleccione unos pocos procedimientos y verifique para estar seguro que la práctica real es consistente con el procedimiento actual y aprobado.
4. Revise los registros de entrenamiento para asegurarse que la gente está entrenada en todos los procedimientos actuales y en la medida en que se hacen los cambios a los procedimientos.
5. Verifique qué aseguramiento de calidad ha revisado y aprobado los procedimientos.

6. Busque las copias "sueltas" de los procedimientos en el área operativa.

#### **5.4 Aprendiendo de Otros**

Han habido muchos casos de plantas manufacturando productos de acuerdo a tarjetas de fórmula no firmadas y no aprobadas que han sido enviadas por fax desde desarrollo de productos para estudios de factibilidad.

El fracaso en completar y controlar efectivamente la documentación del lote ha originado el retiro de una cantidad importante de productos del mercado y el fracaso de una cantidad de pruebas de uso humano realizadas por desarrollo de producto. Un ejemplo de esto último ocurrió con un estudio de consumo humano de un nuevo producto de cuidado de la piel que iba a ser colocado en Estados Unidos. La documentación del lote consistía de la fórmula, un breve método de sanitización y la información de la prueba analítica.

Esta prueba fue una de esas que las autoridades reglamentarias revisan aleatoriamente, ellos consideraron que la documentación era insuficiente y determinaron que el estudio fuera retirado. Esto tuvo como resultado volver a manufacturar los productos y una demora de 3 a 6 meses en el lanzamiento del producto, tiempo durante el cual el producto de un competidor entró al mercado.

## 6 Validación

Para establecer y mantener la integridad, rendimiento y confiabilidad del producto, es crítico asegurar que sistemas, procedimientos y equipo están claramente definidos, funcionan correctamente y parecen capaces de lograr los resultados deseados. La validación es una parte importante para mantener la satisfacción del consumidor, el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura y la seguridad del producto. Es una política que la validez de los procesos y los procedimientos de control de una manufactura sean demostrados y documentados.

Las reglamentaciones sobre drogas en todo el mundo son muy específicas en cuanto a requerimientos para validación. En otras categorías, se espera que cada planta determine un plan de validaciones apropiado. Todas las plantas deben tener un procedimiento estándar de operación que especifique cuáles procesos y procedimientos requieren validación, la naturaleza y escala del proceso de validación.

El proceso de validación debe ser una evaluación independiente e imparcial de la habilidad de cada operación o procedimiento para cumplir requisitos específicos. Todos los productos y métodos analíticos y todos los procesos, sistemas de producción y procedimientos claves, requieren validación efectiva, apropiada y documentada. Para operaciones con drogas, estas validaciones deben ser complementadas antes del embarque de nuevos productos.

Todos los cambios en operaciones o sistemas deben incluir una etapa de validación pertinente antes de ser completamente implementados. En los lugares en que tenemos sistemas y procesos que han estado en el lugar durante unos años y que no fueron validados antes del inicio, la planta debe validarlos ahora.

Desarrollo de productos juega un papel clave en la validación ya que ésta debe comenzar con el desarrollo de la fórmula cuando se definen las especificaciones y los métodos iniciales. La validación sólo puede ser considerada completa cuando el reporte final de validación está escrito y aprobado.

Validación = Confianza = Confiabilidad

## **6.1 Principios Generales**

### ***6.1.1 Procedimiento de Validación***

Debe haber un procedimiento escrito para la validación, de carácter relativamente general, ya que será utilizado para guiar todo tipo de validaciones dentro de la localidad.

El procedimiento deberá incluir:

1. Establecimiento de metas y objetivos para la validación
2. Calificación del equipo y de la operación
3. Validación de productos y procesos
4. Establecimiento de protocolos de validación, incluyendo criterios de aprobación
5. Calificación del equipo de medición
6. Evaluación de resultados
7. Preparación de resúmenes
8. Establecimiento de registros de validación
9. Control de cambios

Debería haber un plan maestro de la localidad para la validación que identifique aquellos procesos y sistemas que deben ser validados. El plan debería también establecer el orden de prioridad de los estudios de validación, junto con fechas fijadas para el cumplimiento.

### ***6.1.2 Protocolo***

Antes de comenzar cada estudio de validación, se debe escribir un protocolo específico. Debe ser aprobado por aseguramiento de calidad y otro personal apropiado. Este protocolo debería ser un plan escrito que determine cómo debe ser conducida esta validación. Debe incorporar toda la información pertinente, incluyendo las características del producto, el equipo de producción que se va a usar, parámetros de prueba, métodos validados de prueba que se van a usar y criterios de aceptación. La información que se va a reunir durante el proceso de validación debe estar especificada en el protocolo, también debe definir cuáles muestras se deben tomar, cómo se tomarán y la frecuencia del muestreo.

Una vez que se ha reunido la información, debe ser analizada y comparada con el criterio de aprobación. Debe existir un procedimiento establecido que especifique la acción que se va a tomar en caso de que la información no satisfaga los criterios de aprobación.

### *6.1.3 Documentación*

Para cada validación se debe escribir un resumen final. Este reporte debe incluir las conclusiones extraídas de la información, un análisis de los resultados en función del criterio de aprobación establecido en el protocolo, y recomendaciones basadas en la información. Adjunto al reporte debe ir toda la información pertinente, incluyendo una descripción de la instalación del equipo con dibujos y especificaciones, información de prueba de las validaciones y registros de los lotes producidos.

### *6.1.4 Proceso de Aprobación*

El reporte final de validación debe ser revisado y aprobado por la organización de producción, quien es la dueña del proceso que está siendo validado, y por aseguramiento de calidad. Las fórmulas o los procesos no pueden ser aprobados para manufactura de rutina sin una revisión de toda la información de validaciones.

## **6.2 Control de Cambios**

A intervalos periódicos, todos los procesos y procedimientos debieran sufrir una evaluación crítica para asegurar que se mantienen consistentes con la validación. Si algo ha cambiado, se requiere revalidación.

Debe existir un procedimiento establecido para controlar el cambio, que especifique cuáles son los cambios que deben ser sometidos al sistema de control de cambios y quiénes deben estar involucrados en la evaluación de estos cambios. Todo cambio de equipo, procesos, procedimientos, materias primas, materiales de empaque o especificaciones debe ser evaluado antes de la implantación para determinar si el cambio afectará el proceso previamente validado.

Si se determina que el cambio propuesto está dentro de los parámetros que ya han sido validados, entonces la revalidación no es necesaria, esta decisión debe ser documentada junto con las bases para esa decisión. Si el cambio no es consistente con la validación existente, se debe realizar un estudio de revalidación antes de que se pueda implementar el cambio. Si los cambios propuestos no pueden cumplir con el criterio de aprobación, el cambio no se puede realizar.

Cualquier cambio al proceso que sea propuesto para cumplir con otro requerimiento regulatorio debe también cumplir con los requerimientos de aseguramiento de calidad y debe ser evaluado como parte del sistema de control de cambios. Es importante que aseguramiento de calidad trabaje junto con la gente de otras funciones, tales como seguridad en el proceso, medio ambiente, seguridad, salud industrial e ingeniería de procesos (o departamentos equivalentes) para asegurar que se satisfacen las necesidades de todos los grupos.

## **6.3 Producto**

### ***6.3.1 Seguimiento del Proceso de Desarrollo***

Para establecer seguimiento, desarrollo de producto debe mantener registros completos del proceso de desarrollo. Esto incluye cuadernos del laboratorio, toda la información experimental, registros piloto de la planta, registros de OE, estudios de estabilidad, información analítica, reportes técnicos, la base de las decisiones tomadas durante el proceso de desarrollo, formularios de registro de productos, y reportes de transferencia de productos.

Cada nueva fórmula debe ser descrita de tal forma que las especificaciones para materias primas, compuestos y productos terminados sean claramente definidas y comprendidas. Todas las fórmulas deben pasar por continuas validaciones como parte del proceso de desarrollo. Dichas validaciones deberían ser documentadas y utilizadas durante la transferencia del producto a la planta. La validación de cualquier fórmula debe incluir materias primas en cualquier extremo de sus límites en especificaciones para asegurar que el producto cumple, fielmente, los valores fijados.

El empaque debe mostrar que es capaz de contener efectivamente el producto, para mantenerse en la forma requerida y para no afectar al producto en condiciones normales de uso. El programa de estabildades es parte de este proceso de validación.

### ***6.3.2 Seguridad y Eficacia Probadas***

Una parte esencial del desarrollo de cualquier fórmula es establecer la prueba de que el producto actuará como se espera y que es seguro, legal y estable. Las informaciones de eficacia se generan primero en pruebas de laboratorio y deben ser confirmadas en pruebas con consumidores. Informaciones de seguridad se obtienen de estudios toxicológicos.

En el caso de productos con drogas, es necesario hacer estudios clínicos estrictamente controlados que prueban el producto en pacientes. Debe existir un proceso establecido para hacer estudios clínicos y cada prueba debe tener su propio protocolo. La información de todos los estudios clínicos debe ser cuidadosamente documentada y evaluada, incluyendo aquellos que no cumplieron con los criterios de aprobación.

Cada fórmula debe mostrar durante el proceso de desarrollo que puede ser manufacturada. Asimismo, se debe validar que el proceso definido, usando los materiales y el equipo especificado, originará, sin duda, un producto de la calidad requerida.

## **6.4 Validación del Proceso**

### ***6.4.1 Calificación de la Instalación***

Debe existir un *procedimiento establecido que defina las etapas que se van a llevar a acabo durante la instalación de un equipo nuevo*. La calificación de la Instalación (CI) es una verificación estática que establece evidencia documental de que el equipo procesador y los sistemas auxiliares están construidos e instalados para cumplir con el propósito del diseño.

Ejemplos de cosas que se deberían revisar durante la calificación de la instalación incluyen:

- Esquema del equipo en relación a su diseño
- Conexiones a suministros
- Fijación de los pernos y conexiones eléctricas

Una calificación de instalación debe incluir lo siguiente:

- Un protocolo que defina el proceso de calificación de instalaciones y los criterios de aceptación
- Descripción del equipo y del área dónde se encuentra instalado
- Dibujos, especificaciones y esquemas de ingeniería
- Manuales operativos del equipo
- Información acerca de instrumentación
- Procedimientos de calibración para los instrumentos y resultados
- Lista de repuestos críticos
- Procedimiento de mantenimiento
- Procedimientos de limpieza y sanitización después de la instalación
- *Documentos que acrediten que la instalación cumple con la intención del diseño*
- Aprobación, de parte del personal designado, de todos los protocolos y resúmenes

La no reactividad de las superficies de los recipientes se establecería idealmente en la fase de diseño. Cualquier verificación de no reactividad tendría lugar durante la calificación de la instalación.

### ***6.4.2 Calificación de la Operación***

Una vez que la instalación ha sido calificada, el equipo que se usará en un proceso específico debe demostrar que es capaz de funcionar en la forma en que fue diseñado. Esta fase es una revisión dinámica y debería incluir la efectividad del equipo en el proceso, tales como mezcladoras o cortadoras de papel continuo, la integridad de los recipientes, que se pueden alcanzar temperaturas y presiones requeridas, y que el producto puede ser, efectiva y totalmente, extraído de los

recipientes durante el proceso de limpieza. El producto terminado no es producido durante una calificación operacional.

Todo equipo nuevo debe ser probado y evaluado para asegurar que es capaz de operar dentro de los límites del proceso. En términos generales, la validación debería ir más allá de los límites del proceso. En términos generales, la validación debería ir más allá de los límites del proceso para mostrar fuerza, alineamiento y para cubrir cualquier cambio futuro en las condiciones de procesamiento. No es suficiente atenerse a la especificación del proveedor. Esta prueba debería incluir la verificación tanto dentro de los límites superior como inferior del criterio empleado. Esto es calificación operacional (CO).

Un protocolo que defina el proceso de calificación operacional debería incluir lo siguiente:

- Descripción de los planes de pruebas y muestras que se van a usar
- Criterio de aceptación para los resultados
- Descripción de los procedimientos operacionales (procedimiento estándar de operaciones)
- Recopilación de la información de las pruebas
- Recopilación de la información de los instrumentos de control y de computadora
- Análisis de la información y comparación con los criterios de aprobación
- Aprobación, de parte del personal designado, de todos los protocolos y resúmenes.

#### 6.4.3 Calificación del Desempeño

Una calificación de desempeño (CD) establece evidencia documental que proporciona un alto nivel de seguridad de que un proceso y una fórmula específicos producirán, sin duda, un producto que cumple con todas las especificaciones predeterminadas y con los atributos de calidad. La calificación de desempeño debe ser realizada en varias corridas de producción. Normalmente, se considera que 3 corridas son el mínimo.

CI + CO + CD = Validación del proceso

#### 6.4.4 Validación Prospectiva

Esta validación es llevada a cabo antes de la distribución, ya sea de un nuevo producto o de un producto realizado bajo un proceso de manufactura revisado. El protocolo y los documentos apropiados deben estar en el lugar antes de reunir la información.

La documentación incluiría lo siguiente:

- Fórmula del producto
- Instrucciones de manufactura
- Registros maestros de producción
- Rangos definidos para parámetros críticos, basados normalmente en la información de desarrollo de productos o en el aumento progresivo
- Planes de muestreo y pruebas para verificar cada operación
- Descripción de las herramientas estadísticas usadas para el análisis de la información
- Criterios de aprobación
- Adjuntar o mencionar información y resúmenes de las calificaciones de instalación y de desempeño
- Todos los protocolos y resúmenes aprobados por el personal designado

#### 6.4.5 Validación Concurrente

Este método de validación de proceso sería utilizado por un producto que ya está en distribución. Requiere la recopilación de información pertinente de las actuales corridas de producción. Los requisitos de pruebas y documentación para validación en prospectiva. En ambos casos, el protocolo y los documentos apropiados deben estar en el lugar antes que usted haga las corridas y recopile la información.

#### 6.4.6 Validación Retrospectiva

Esta es validación de proceso para un producto que ya está en distribución. Se basa en análisis de la producción histórica, pruebas e información de control. Una validación retrospectiva incluiría el análisis de lo siguiente:

- Registros del proceso
- Información de la prueba del proceso
- Información de la prueba a producto terminado
- Registros de rechazo
- Quejas de los consumidores e investigaciones relacionadas
- Investigaciones de incidentes

La mayor parte de las agencias reguladoras en todo el mundo, no alientan la validación retrospectiva y han tomado la posición de que la industria ha tenido mucho tiempo para completar la validación en los procesos actuales. La validación retrospectiva es menos deseable porque es una validación menos completa. Normalmente no incluye la calificación de la instalación ni la de la operación, y la información disponible puede no estar completa.

La validación debe ser completada sin fallas, interrupciones o tiempos de detención significativos en el equipo. Se debieran validar operaciones continuas del proceso en un periodo de tiempo suficientemente largo como para responder por fluctuaciones en la energía, cambios de turnos de operadores y otros factores que ocurren, normalmente, en un periodo de 24 horas.

## **6.5 Limpieza y Sanitización**

### *6.5.1 Remoción de Productos*

Todos los procesos de limpieza y sanitización deben ser validados para asegurar que pueden limpiar totalmente el equipo a un estándar químico y/o microbiológico predeterminado.

El equipo puede ser usado para múltiples productos, siempre que:

- El equipo pueda ser limpiado y sea limpiado de acuerdo a procedimientos escritos
- El programa de limpieza considera la necesidad de diferentes procedimientos dependiendo de cuál sea el producto o compuesto intermedio producido al final
- Los agentes limpiadores puedan ser removidos fácilmente
- La información que valida dichos procedimientos de limpieza está disponible. Esta validación debería incluir las pruebas físicas, microbiológicas y/o químicas apropiadas

El equipo usado para los procesos que dejan residuos que no pueden ser fácilmente removidos debe ser destinado para ese uso limitado.

*Una validación de limpieza debería incluir lo siguiente:*

- Un protocolo escrito específico para el equipo que va a ser limpiado y los materiales que van a ser removidos
- Procedimientos de muestreo definidos
- Métodos de ensayo validados para materiales al nivel de detección deseado
- Métodos de ensayo validados para agentes limpiadores al nivel de detección deseado
- Muestreo microbiológico validado y procedimientos de enumeración, dónde corresponda
- Información de validación documentando los procedimientos de limpieza, muestreo y ensayo así como los resultados obtenidos en usos repetidos

La validación deberá incluir una etapa que pruebe la remoción de residuos de productos a un nivel predeterminado. Esto puede ocasionar el desmantelamiento del equipo y una inspección visual de todas las superficies de contacto del producto. Puede haber algunos productos en los que una inspección visual no sea suficiente. En este caso, será necesario hacer pruebas de superficie para verificar la remoción del producto.

Para productos con drogas, es necesario demostrar la remoción del producto mediante ensayos químicos para ingredientes activos o para el componente más difícil de remover. Establecer el nivel de aceptación predeterminado es una de las etapas más importantes en la validación de la limpieza. El objetivo es asegurar que la base para cualquier límite está científicamente justificada.

Una pauta generalmente aceptada establece que una reducción en 2 órdenes de magnitud es aceptable para sustancias con dosis terapéuticas mínimas > 1 miligramo. Por ejemplo, con un producto que contiene una dosis terapéutica de 5mg., el nivel residual total de material activo en el lote siguiente no deberá exceder 0.05 mg. Para drogas más potentes, el nivel de residuo activo permisible debe disminuir con dosis terapéuticas mínimas.

$$\text{Grado de Contaminación} = \text{Total de activo residual medio} / \text{Tamaño del lote siguiente}$$

Existen 2 tipos generales de muestreo que ya han probado ser aceptables, muestreo directo de la superficie del equipo, usando un paño y el uso de soluciones para enjuague.

La ventaja del muestreo directo es que las áreas más difíciles de limpiar y que son razonablemente accesibles, pueden ser evaluadas, para así establecer el nivel de residuo por área de superficie. Además, residuos secos o no solubles pueden ser muestreados mediante remoción física. Es importante asegurar que los medios y solventes del muestreo utilizados, no interfieren con el ensayo.

Soluciones de enjuague permiten que superficies mayores y áreas inaccesibles sean muestreadas y evaluadas para determinar residuos de productos, el análisis de las soluciones de enjuague brindará información sobre el índice de remoción de residuos.

Una desventaja de las pruebas de enjuague es que el residuo puede o no ser soluble o puede estar físicamente tapado en el equipo. Una analogía que se puede usar es "recipiente sucio".

En la evaluación de limpieza de un recipiente sucio, especialmente con residuo seco, uno no mira al agua de enjuague para ver que está limpia, uno mira el recipiente.

#### **6.5.2 Remoción de Agentes Limpiadores**

Los agentes limpiadores no son parte del proceso de manufactura y sólo se agregan para ayudar a extraer el producto. Deben ser fácilmente solubles en la preparación de enjuague y no deben reaccionar con ningún equipo. El agente limpiador no deberá reaccionar con el producto para producir mezclas insolubles, antes de aprobar su uso, al agente se le debería evaluar su reactividad con el producto. Tal como con los residuos de los productos, es importante evaluar la eficiencia del proceso de limpieza para la remoción de agentes limpiadores.

#### **6.5.3 Remoción de Microbios y Otros Contaminantes**

No es aceptable lavar y sanitizar al mismo tiempo. El equipo debe ser lavado antes de que pueda ser sanitizado.

Los procedimientos de sanitización deben ser capaces de reducir la cuenta microbiana a un nivel predeterminado. Los métodos de sanitización incluyen calor húmedo (vapor o agua caliente), hipoclorito y otros desinfectantes.

Estos productos, están, a menudo, validados por áreas de muestreo accesible con un paño, el equipo es enjugado con agua estéril para asegurar que las áreas inaccesibles han sido sanitizadas. El agua de enjuague es muestreada y analizada en función de los parámetros de aprobación predeterminados.

### **6.6 Vendedores y Proveedores.**

Debido a que la calidad de las materias primas y de los materiales de empaque que se usan son críticos para la calidad final de los productos debemos asegurarnos que recibimos materiales de calidad de nuestros proveedores y que dichos materiales cumplen con todos los requisitos reglamentarios.

Se deben establecer procedimientos para calificar a un proveedor y su material. Se debe pedir a los proveedores que nos informen cualquier cambio en sus procesos, especificaciones o ingredientes, aun si ellos creen o no que esto afectará los materiales que recibimos de ellos.

También se espera que los contratistas tengan sus sistemas validados. Los reportes de validación deben ser mantenidos en la localidad del contratista, pero el personal de la planta responsable, deberá verificar que las validaciones hayan sido realizadas en forma adecuada.

## **6.7 Métodos de Prueba**

### **6.7.1 Requerimientos**

Todos los métodos de prueba deben ser validados por desarrollo de productos antes de ser usados. Cada planta debe, luego, verificar que los métodos funcionan como se esperaba cuando se usan en sus laboratorios, con su personal y sus equipos.

Todos los métodos para productos nuevos deben ser validados antes de la puesta en marcha de la producción. Se espera que desarrollo de productos de cada instalación tenga, también, un programa para validar todos los métodos actuales lo antes posible.

Los métodos grado compendio o farmacopea no requieren validación ya que el ensayo es utilizado para el propósito específico y el método es seguido exactamente, las variaciones al método deben ser validadas.

### **6.7.2 Métodos Precisos, Exactos y Reproducibles**

Precisión es la evaluación de la variante de múltiples análisis de la misma muestra. La precisión de un conjunto de muestras es descrito, en forma típica por la desviación estándar, la media y la desviación relativa estándar porcentual (DRP) de ese conjunto.

$$\text{DRP} = (\text{Desviación Estándar de las Muestras} / \text{Valor Medio de las muestras}) \times 100$$

Preciso



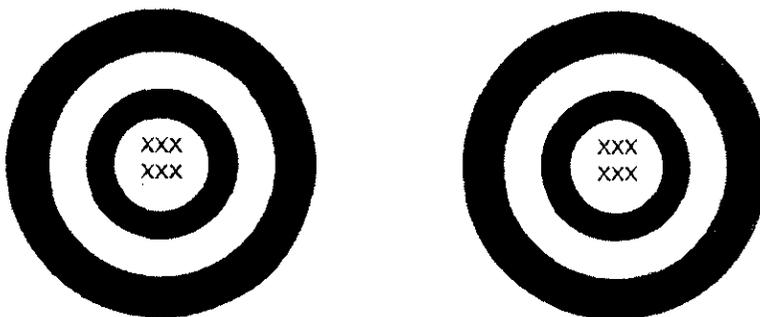
La exactitud es una evaluación de la capacidad del método para obtener resultados cuantitativos que representan la “verdadera” cantidad de analito en la muestra. Analito es el material que el método está diseñado para detectar.

Preciso y Exacto



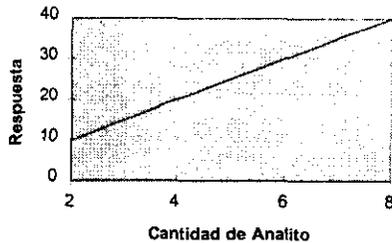
“Repetición” es una medida de precisión que se basa en análisis individuales de múltiples preparaciones de una muestra individual obtenida por un analista, durante un día de trabajo, usando un aparato. “Reproducibilidad” es una medida de precisión que se basa en análisis individuales de múltiples preparaciones de una muestra individual por distintos analistas, en días distintos, usando diferentes equipos.

Preciso, Exacto y Reproducible.



### 6.7.3 Linealidad, Especificidad, Sensibilidad y Solidez Determinadas

La linealidad es una medida de la capacidad de un método cuantitativo para proporcionar una respuesta que sea proporcional a la cantidad de analito presente.



La *Especificidad* es una medida de la capacidad de un método para medir, con exactitud, un analito en presencia de sustancias que interfieren. Estas pueden incluir precursores, excipientes, degradantes e impurezas conocidos o calificados.

La *Sensibilidad* es la capacidad de un método para registrar ligeras variaciones en la concentración de analito.

La *solidez* es una medida de la capacidad del método para producir resultados confiables bajo diferentes condiciones operativas.

#### 6.7.4 Verificación

Las plantas deben tener un procedimiento de verificación escrito para asegurar que todos los métodos de prueba recibidos de desarrollo de productos pueden ser usados exitosamente con los recursos disponibles en la instalación. Esto es, básicamente, una prueba local de "reproducibilidad", tal como se describe anteriormente.

### **6.8 Sistemas de Cómputo**

Con el avance de la tecnología, una computadora puede procesar la misma cantidad de tareas en 2 segundos, como 20 personas trabajando 20 años. Sin embargo, la misma computadora puede también cometer tantos errores en 2 segundos como 20 personas trabajando 20 años.

Este es el porqué nosotros también debemos validar los sistemas computacionales. La validación de los sistemas de computación y el software no difiere, en principio, de la validación de cualquier otro proceso o equipo.

Las validaciones computacionales incluyen la validación del hardware, el software, la integridad y seguridad de la información, así como la capacidad de detección de errores, la validación es requerida para cualquier programa que trata directamente o soporta cualquier aspecto de desarrollo o producción.

El proceso de validación para computadoras es el mismo que para cualquier otra validación. Sin embargo, requiere especialistas en diseño de sistemas computacionales y lenguajes de programación.

Los sistemas de transferencia de información, tanto manual como computarizados, deberían ser validados para asegurar que la transcripción de la información es completa y exacta. Se debe llevar a cabo el análisis de la capacidad de carga y del volumen de información para confirmar que los discos de almacenamiento y las memorias de información son lo suficientemente grandes y los sistemas de transferencia lo suficientemente eficientes como para arreglárselas con el volumen y la velocidad del flujo de información. Los sistemas computacionales deben ser probados para asegurar que la información ingresada no se altera, y se deben validar sistemas de respaldo para mayor exactitud.

Todo el software, sin importar cuál es su fuente, debe ser validado para demostrar que cumplirá con el propósito para el que fue diseñado. Para los paquetes disponibles comercialmente o que se adquieren en cualquier negocio de computación, normalmente es suficiente con una declaración de apto para ser usado, sin embargo, cualquier aplicación escrita usando este software que involucre la manipulación de información debe ser descrita en un protocolo de desarrollo y debe ser completamente validada para demostrar la recuperación de la información, sin pérdida o deterioro.

Para software especializado o "a la medida", será necesario validar el programa durante el desarrollo para asegurar que ha sido escrito de acuerdo a estándares de aceptación de calidad. Para programas escritos por vendedores o contratistas externos, también es necesario llevar a cabo una auditoría al proveedor. No es una buena práctica el encontrar errores de lógica en el software de uso. Si está diseñado apropiadamente para un plan de desarrollo con pruebas en el proceso y revisiones en todas las etapas, sería posible eliminar los problemas antes de la instalación.

#### **6.8.1 Análisis de la Fuente de Códigos**

La validación computacional incluye el análisis de la forma en que está escrito el programa. Esto se menciona, normalmente, como código de la fuente.

El texto dentro del cuerpo del programa es utilizado para identificar la función de secciones de código, así como también la forma en que cada sección interactúa con otras partes del programa. Los nombres de las secciones de código o módulos deberían ser consistentes, lógicos y deben estar definidos en un procedimiento estándar de operación. Cuando un programa puede tener miles de líneas de código, las notas y los nombres proveen un camino fácil a través de las funciones del programa. Notas y nombres "pobres" pueden llevar a confusión dentro del programa o entre los programadores, esta pérdida de seguimiento de las funciones del programa hace imposible mantener el sistema en el punto de uso.

Tanto el ingreso al programa como el resultado esperado, deben ser definidos antes del análisis.

Cualquier proceso de prueba debe ser planeado, documentado y debe incluir:

- Análisis del trayecto para demostrar que todas las rutas lógicas terminan correctamente. El término incorrecto de una ruta podría causar la detención del sistema, mientras éste trata de seguir instrucciones que no existen.
- Conexión al trayecto para demostrar que la salida de un módulo es aceptada como la entrada del módulo siguiente. La información puede ser leída por los sistemas de muchas maneras. Es esencial que 2 módulos que están comunicados, se programen para operar con el mismo criterio.
- Pruebas funcionales para demostrar qué entradas conocidas dan resultados esperados. La programación debería incluir una "trampa" para errores, diseñada para reaccionar a potenciales fallas de funcionamiento del hardware, entre las que podemos nombrar: "si el equipo que provee la entrada o acepta la salida tiene una explosión en la línea durante el procesamiento".

Cualquier línea de códigos "muerta" o excedente, debe ser retirada para evitar la posible activación de esta parte no funcional del programa en uso.

### **6.8.2 Seguridad de la Información**

El proceso de validación computacional incluirá un desafío a los procedimientos de seguridad del lugar para proteger la información. La seguridad del sistema es la primera consideración en el diseño y operación de cualquier sistema basado en la computación. Es imposible estar seguro de los contenidos o configuraciones de cualquier archivo o sistema computacional a menos que el acceso sea controlado y registrado.

Cada operador o supervisor de sistema deberá tener una clave que le permita un nivel específico de acceso al sistema. Todas las operaciones dentro del sistema deberían ser anotadas en una bitácora y la información debe estar disponible de la siguiente manera:

- Identidad del operador
- Fecha y hora de entrada al sistema
- Archivos cambiados

Sólo el supervisor del sistema computacional debería tener acceso a los archivos del programa. Los registros de información archivados pueden ser accedidos por el usuario, pero deberían estar protegidos para hacerles cambios, es decir, sólo leer.

Se deberá asignar a una persona como responsable del control y seguridad del sistema, dicha persona debería emitir y registrar todas las claves. Si se mantiene un papel con lista de claves, debe almacenarse en un lugar seguro, preferentemente en una caja con llave. La lista maestra de claves de la computadora puede ser accesada sólo por el controlador del sistema y el ideal es que esté en una bóveda. Las claves deben ser emitidas para cada persona. El uso de un "grupo" de claves emitidas a un departamento como un todo, no es aceptable.

Algunos sistemas computacionales, especialmente los sistemas Programables Controladores con Lógica (PLC) utilizados para el control de procesos, son instalados en muebles con llave para evitar el acceso. Las llaves de estos sistemas no pueden ser duplicadas, y su emisión y uso debe estar limitado sólo a personal autorizado, cuando no estén en uso, las llaves deben ser guardadas en un lugar seguro. Algunos PLC son programados mediante una "consola manual". Esto debería ser controlado de la misma forma que las llaves del mueble.

El acceso e ingreso a las bases de datos debe estar estrictamente controlado. Sólo al personal designado se le debe permitir ingresar datos. Cualquier facilidad dentro del programa, para manipular la información, debe estar restringida con el fin de evitar toda alteración de la información. La extracción de la información de la base de datos debe ser llevada a cabo usando rutinas incorporadas.

Consultas de bases de datos de terceros sobre software deben ser evitadas debido a la posibilidad de conflictos en el programa, lo que podría llevar a la alteración de la información.

## **6.9 Cómo Evaluar Validaciones**

Los métodos sugeridos en este punto incluyen:

1. Revisión del procedimiento de validación para asegurar que especifica los requerimientos para todo, las nuevas fórmulas, procesos, equipos, métodos analíticos y procedimientos de limpieza.
2. El protocolo debe destacar los requerimientos específicos de cada validación.
3. Asegurar que el procedimiento especifica que no se puede transferir un producto de desarrollo de productos a la planta sin la información completa de estabilidad y compatibilidad.
4. Verificar que la entrega final de los procesos de producción no puede tener lugar hasta que sea preparado el reporte final de validación.
5. Seleccionar un proceso o producto específico y pedir la información de validaciones que aplique.
6. Verificar que la información del proceso de validación concuerda con el protocolo de validación.
7. Verificar la validación de la limpieza.
8. Verificar que la información de la prueba microbiología demuestra que el equipo puede sanitizarse efectivamente.
9. Verificar que se han llevado a cabo suficientes validaciones y verificaciones en los métodos analíticos.
10. Revisar el procedimiento de control de cambios y asegurar que éste especifica cuándo en necesaria una revalidación.
11. Estudiar prácticas y procedimientos actuales dentro de la instalación para asegurar que concuerdan con los procedimientos validados.
12. Si la instalación que está siendo evaluada es responsable del manejo de contratistas, verifique que tienen un registro de las validaciones realizadas a los contratistas.
13. Verificar un protocolo de validación de sistemas computacionales para asegurar que cumple con las prácticas de validación estándar.
14. Verificar que se han llevado a cabo validaciones para vendedores y proveedores.

## **6.10 Aprendiendo de Otros**

Un ejemplo común de falla del equipo es la limpieza o validación incompletas después de modificaciones o mantenimiento. Esta situación tuvo lugar en una planta donde el equipo de fabricación requería modificaciones para asegurar una operación segura, sin embargo, los procedimientos de limpieza no fueron validados antes de la puesta en marcha, y los primeros tres lotes producidos estaban contaminados con partículas negras.

Las modificaciones dieron como resultado un punto muerto que se estaba creando dentro de la cañería de salida, lo que hacía imposible la limpieza efectiva.

Un ejemplo de proceso de validación insuficiente tuvo lugar en una planta de cuidados de la piel que estaba produciendo un jabón de limpieza. El proveedor de una de las materias primas, fue cambiado por razones de costo, y ya que la especificación era idéntica, se pensó que no habría problemas con el cambio, sin embargo, el primer lote de producción produjo barras oscuras.

Se descubrió que el problema estaba relacionado con la composición de la materia prima sustituida que no aparecía en pruebas analíticas de rutina. Si se hubiera desarrollado un programa de validaciones y se hubieran realizado órdenes experimentales y este problema podría ponerse a relieve antes de comprometer lotes de producción a gran escala.

El fracaso en validar sistemas de transferencia de información y documentación también ha dado como resultado significativos problemas de producción y calidad. Un ejemplo de esto ocurrió en una planta donde la información de la tarjeta de fórmula fue ingresada al sistema computarizado de control de la producción sin ningún proceso de verificación. El resultado final fue una cantidad de errores en la transcripción y la mala formulación subsecuentemente de una cantidad de productos.

Los errores se agravaban por el hecho de que la información mantenida en la computadora, se considera automáticamente como la referencia definitiva, lo que hace extremadamente difícil la identificación del problema.

Los procedimientos de sanitización deben ajustarse para que se adapten al producto y se modifiquen de acuerdo a los cambios del producto. Un ejemplo de esto tuvo lugar en una planta de cuidados de la piel que había estado llenando producto, exitosamente, durante una cierta cantidad de años y que había extendido el tiempo entre sanitizaciones a 14 días. La formulación del producto fue, luego, modificada para incluir silicón y una cantidad significativa de los lotes, posteriormente al cambio, la producción resultó contaminada.

Una investigación que tomó mucho tiempo reveló que la presencia de silicón permitía que el producto penetrara y se acumulara detrás de los anillos en forma de O de sellado del pistón llenador. Este producto se contaminaba y la bacteria en cuestión se adaptaba al preservativo en el producto. La sanitización de rutina no removería el producto de estas áreas, permitiendo que quedara una fuente de contaminación en el sistema de manufactura. La presencia de estas bacterias adaptadas en la planta causó problemas significativos en todos los productos similares, lo que tuvo como resultado cambios importantes en la fórmula y, eventualmente, el cierre de la planta.

## 7 Orden, Limpieza, Control de Plagas, Sanitización y Mantenimiento

La fabricación de productos de limpieza e higiene es una garantía para la mayoría de los consumidores. Esto forma la mayor parte de todos los requerimientos de las buenas prácticas de manufactura, y constituye lo esencial para mantener la integridad y el desempeño del producto.

Todas las fuentes potenciales de contaminación, sean éstas, biológicas, químicas o físicas, deben ser identificadas y controladas. La forma de defenderse para estar siempre bien es, el orden y mantener los conceptos básicos. Las instalaciones y edificios deben mantenerse siempre en orden, libres de acumulaciones de polvo, pintura descascarada y goteras.

Dónde el producto sea susceptible de contaminación microbiológica, un seguimiento microbiológico regular debe ser hecho a todas las fuentes potenciales de contaminación que han sido identificadas y controladas. Un plan de rutina de higiene y sanitización debe ser diseñado para reducir o eliminar el riesgo microbiológico de los productos.

Conservadores químicos son diseñados para destruir o romper el metabolismo y estructuras de los microbios. Por definición los conservadores son veneno para los sistemas biológicos incluidos los nuestros. Los niveles de conservadores en el producto deben ser cuidadosamente escogidos para asegurar la protección sin causar daño al consumidor. Los conservadores para productos no son diseñados para protegerlo haciendo un uso excesivo de éste en la manufactura del producto. Recientemente se han hecho pruebas para reducir al mínimo la concentración de conservadores químicos manteniendo sólo niveles indispensables y así proteger al consumidor.

Los conservadores químicos pueden ser aumentados para hacer que el producto por sí solo sea hostil a los microbios. La familia de microbios normalmente asociados con contaminación de productos pueden sobrevivir y multiplicarse en una estrecha banda de condiciones físicas; por ejemplo pH +2 a temperaturas menores de 60°C y de una actividad de agua mayor al 90%. Actividad de agua ( $A_w$ ) es una medida de que la cantidad de agua en solución disponible para un crecimiento microbiano. Sistemas físicos que dan efectos conservadores son comunes en la industria de alimentos - altas concentraciones de azúcar o sal reducen el  $A_w$  o vinagre que reduce el pH. Los conservadores físicos tienen que ser cuidadosamente evaluados con respecto a la estabilidad y desempeño del producto. Cualquier sistema conservador que sea escogido, tiene siempre un riesgo de adaptación y resistencia microbiológica.

El conservador microbiológico depende de una reacción entre las moléculas del conservador y parte del microbio, si el conservador es mezclado dentro de una suspensión de microbio, la distribución de ambos debe ser homogénea y el contacto entre ellos será fortuito.

Si la concentración del conservador es muy baja, este contacto fortuito puede no ser suficiente para asegurar matarlo y que el microbio sea capaz de repararse por sí solo antes del próximo golpe. Bajo esta condición, sólo estos microorganismos con una resistencia natural al conservador, podrán eventualmente crecer y desarrollar inmunidad, esto es esencialmente un proceso de selección natural.

Podemos reducir el riesgo de adaptación de los microorganismos si tenemos buenas prácticas de higiene que incluyan:

- Limpieza / Sanitización regulares usando métodos validados
- Minimizar la cantidad de producto que se permite fluir por la tubería
- Asegurarse que todos los derrames sean apropiadamente limpiados
- Manteniendo el lugar limpio y ordenado

Esencialmente, una buena higiene es querer matar tanto microbio como sea posible y matar de hambre al resto.

Ambiente Limpio + Equipos Mantenidos = Producto de Calidad

## **7.1 Principios Generales**

Todo el personal tiene alguna responsabilidad por mantener limpia y ordenada la instalación, este sistema debe tener un responsable identificado del orden y limpieza, el control de plagas, sanitización y mantenimiento. Esta persona debe preparar e implementar los calendarios y procedimientos adecuados. Dar seguimiento en el largo plazo a estos procedimientos y evaluarles su desempeño para asegurarse que un estándar apropiado es mantenido. Este líder es responsable por el entrenamiento del personal, por el desempeño apropiado de las tareas relacionadas y por asegurar que los roles y responsabilidades están claramente definidos.

### ***7.1.1 Registros de Mantenimiento***

Una parte importante del funcionamiento propio de este sistema son los registros, éstos son necesarios para documentar que todas las tareas han sido ejecutadas según el procedimiento y según lo programado.

Los registros de orden y limpieza deben incluir:

- *Inspecciones y seguimiento de orden limpieza*
- Procedimiento y calendarios de limpiezas
- Una lista de los químicos aprobados para la limpieza

Los registros de control de plagas deben incluir:

- Procedimiento de control de plagas
- Una lista de químicos aprobados
- Un mapa que muestre la ubicación de todas las estaciones de control de plagas
- Registro de inspecciones
- Reporte de infecciones, incluyendo seguimiento y acciones correctivas tomadas

Los registros de sanitización deben incluir:

- *Procedimientos y calendario de sanitizaciones*
- Reportes de validación de limpiezas y sanitizaciones
- Registros periódicos de chequeo de línea

Los registros de mantenimiento deben incluir:

- Procedimiento y calendario de mantenimiento
- Registro de calibraciones
- Registro de equipos
- Tener la documentación al día

## **7.2 Orden y Limpieza**

Todas las áreas del lugar deben tener un espacio limpio y ordenado. Cada uno debe ser capaz de decir inmediatamente si un procedimiento de limpieza es bueno para el lugar y está teniendo un buen seguimiento. Las condiciones de las instalaciones y equipos son a menudo un buen indicador de todos los procedimientos de orden y limpieza. Los pisos, paredes, techos, suministros que van por el aire, la parte superior de los estantes y equipos, así como las cubiertas de protección del producto deben ser incluidos en un calendario rutinario de limpieza.

Debe ser evidente que el personal del aseo del lugar hace un seguimiento consistente de las buenas prácticas de orden y aseo. Todo derrame de producto, materias primas, y agua deben ser inmediatamente limpiados en orden a minimizar los riesgos. Trapeadores, exprimidores, escobas y otros artefactos de limpieza deben ser mantenidos en buenas condiciones y deben ser almacenados limpios y secos después de usarse.

Las limpiezas deben ser hechas con agua fresca u otras soluciones de limpieza. Los baldes de los trapeadores deben ser limpiados de toda solución usada y deben secarse.

Todas las superficies en contacto con el producto deben mantenerse limpias. Esto aplica a los dispensadores de herramientas, contenedores de prepesado, equipos de muestreo y otros utensilios similares, así como los equipos de producción. Todos los equipos deben ser apropiadamente almacenados y protegidos cuando no estén en uso. Un equipo almacenado debe ser sanitizado antes de ser usado para productos que son microbiológicamente susceptibles.

Los recipientes sucios deben ser limpiados antes de ser introducidos al edificio. Si un material está sucio debe ser rechazado y eliminado si no es posible limpiarlo.

Deberá haber un procedimiento establecido que detalle el manejo apropiado de todo producto o material de empaque que pueda caerse de la línea de empackado. En general, cualquier material que caiga al piso debe ser destruido. En algunos lugares tienen instaladas cajas o redes para atrapar y mantener los materiales que se caen al piso, estos dispositivos deben ser incluidos en los calendarios regulares de limpieza.

#### *7.2.1 Disposición de la Basura*

Todas las áreas deberán tener recipientes para la basura que estén marcados y designados para tal fin, éstos deben ser limpiados y vaciados con regularidad a recipientes más grandes ubicados en el exterior del edificio para su disposición posterior. Los envases de materias primas o materiales de empaque no deberán ser usados para otros desechos, debido al riesgo de que estos desperdicios vuelvan la línea como producto bueno.

#### *7.2.2 Instalaciones para el Personal*

Las instalaciones deben constar con suficientes cuartos de baño y duchas equipadas con dispensores de jabón, agua caliente y fría, y toallas desechables o secadores de aire caliente. Debe haber avisos, a la salida de los baños, recordando la necesidad de lavarse las manos. Las instalaciones deben mantenerse sanitarias y limpias.

Instalaciones adecuadas deben proporcionarse a los empleados para el cambio de los uniformes y un lugar dónde dejar su ropa, así como receptáculos para los uniformes sucios. Estas áreas para cambio de ropa deben estar convenientemente localizadas para que el empleado se cambie de ropa antes de ir a las áreas de producción.

Las áreas de comida y descanso deben ser mantenidas limpias, sanitarias y aisladas de las áreas de producción. Cualquier lugar para almacenamiento de alimentos debe ser vaciado y limpiado en forma regular. Estas áreas deben estar incluidas en el programa de control de plagas.

Los bebederos de agua deberán estar limpios y el agua estancada debe ser removida en base diaria. Estas fuentes deben estar en un lugar camino a las áreas de producción.

### **7.3 Control de Plagas**

#### ***7.3.1 Pesticidas Aprobados***

Todos los pesticidas que se utilizan deben ser aprobados cumpliendo con todos los requisitos regulatorios. En las operaciones dónde se manejan productos regulados, por ejemplo, deben ser aprobados para uso en industria de alimentos. El tipo de pesticida químico debe ser cambiado regularmente para reducir el riesgo que las plagas se hagan resistentes al veneno.

#### ***7.3.2 Técnicas Apropiadas de Control***

Deberá haber un procedimiento documentado del control de plagas con las medidas preventivas efectivas tales como, puertas selladas, rejillas antiplagas, pantallas eléctricas, trampas mecánicas, estaciones con cebo, gomas para atrapar ratones, y remover todas las posibles atracciones de plagas.

En algunos lugares las trampas para plagas son sólo una opción dentro del edificio; porque pueden atraer insectos. Dónde se pueda, es mejor usar trampas fuera del edificio y trampas engomadas dentro.

Debe ponerse cuidado en el almacenaje, consumo y uso de alimentos dentro de la instalación, de manera de minimizar la potencial fuente de alimentos para pestes e insectos. Distribuidoras automáticas deben ser incluidas dentro del programa de control.

Las trampas mecánicas y de pantallas eléctricas deben ser incluidas en los programas de mantenimiento y limpieza. Estas deben ser inspeccionadas regularmente para determinar el tipo de plagas que están siendo capturadas. No se debe permitir la acumulación de insectos muertos en las pantallas eléctricas, porque hay un grupo de insectos llamados "dermestíds" que pueden habitar en los cuerpos de insectos muertos, no todos los insectos son atraídos por la luz UV, los mosquitos por ejemplo, son sensibles a cuerpos calientes y son atraídos por la luz infrarroja de

baja intensidad. La selección de la luz debe estar basada en la fauna local de insectos; sin embargo, para la mayoría de las aplicaciones la luz UV es suficiente.

Las ampolletas de las pantallas eléctricas deben ser reemplazadas por lo menos una vez al año. Los camiones deben ser inspeccionados al entrar para asegurarnos que están libres de plagas que podrían entrar al edificio junto con el material recibido. En caso de encontrarse plagas, el embarque debe ser rechazado.

### **7.3.3 Supervisión de Contratistas**

En muchos lugares, el control de plagas se hace con contratistas externos, sin embargo la planta mantiene la responsabilidad de supervisar el trabajo del contratista y la efectividad del control de plagas. La documentación debe ser revisada regularmente para estar seguros de que está completa. El personal del lugar debe saber qué medidas de control de plagas están siendo utilizadas, dónde están localizados los puntos de control y el nivel de actividad de las plagas que se encuentran en estos puntos.

Debe haber un procedimiento que especifique las acciones a tomar y la documentación requerida en el caso de que una plaga sea identificada.

## **7.4 Sanitización**

Para asegurar la consistencia, es de ayuda partir con las definiciones de sanitización y esterilización. Sanitización es la reducción de la contaminación microbiana a una nivel tolerable previamente determinado el cual no ofrece una amenaza a la seguridad, eficacia o estabilidad del producto. El nivel tolerable varía según las características del producto y debe ser determinado como parte del proceso de desarrollo de producto.

La esterilización es la eliminación de todos los organismos dentro de un sistema determinado, la esterilización es absoluta. (Esterilización Parcial = Sanitización).

A menos que se usen métodos barrera tales como ósmosis inversa o filtración a 0.22  $\mu\text{m}$ , las células muertas y fragmentos estarán presentes como contaminantes químicos.

Todas las áreas de producción deben escribir procedimientos de limpieza y sanitización que deben ser apropiadamente ejecutados y registrados. Todos los equipos de producción, incluyendo bombas, mangueras, agitadores auxiliares y utensilios, deben ser limpiados y sanitizados usando un procedimiento validado.

Las superficies de los equipos y sus áreas alrededor deben ser mantenidas limpias durante la operación. Los equipos deben ser limpiados después de ser usados y vueltos a limpiar, si es necesario antes de su próximo uso.

Para productos que son susceptibles de contraer contaminación microbiana, los equipos deben ser sanitizados antes de ser usados. Esta limpieza y sanitización *deben ser documentadas*, es importante que todos los factores sean considerados durante el desarrollo de los procedimientos de sanitización. Los factores a ser considerados incluyen:

1. El diseño de equipos incluyendo:
  - Superficies que no están en contacto con un agente sanitizador
  - Válvulas check o de no retorno que podrían impedir el flujo del agente sanitizante
  - Componentes no resistentes al calor
  - Componentes que reaccionan químicamente
2. Agentes sanitizantes que deben ser usados
3. Una evaluación ambiental de los alrededores por riesgos microbiológicos, tales como: tuberías, fuentes de agua, suministros aéreos y áreas que son difíciles de limpiar.

La contaminación cruzada debido a procedimientos de limpieza no efectivos debe ser evitada. Se debe dar una atención particular a la limpieza de tubos, válvulas, uniones, rodamientos, terminales y drenajes, equipos de molienda, tamices y mezcladores.

Cuando se utiliza vapor para la sanitización el tiempo total de procesamiento deberá exceder en 30 minutos al tiempo en que el punto más frío del sistema alcanza 82°C. Cuando se usan sanitizantes químicos la concentración del activo debe estar alrededor de la recomendada al finalizar el proceso de sanitización.

*Todo afluente producido durante el proceso de sanitización y en especial el agua de lavado debe ser rápida y apropiadamente removida desde el área de manufactura para minimizar la posibilidad de adaptación microbiana en el producto diluido. Cuando el producto esta diluido o bajo el nivel activo del conservador se crea un ambiente que podría conservar microbios que tengan una natural resistencia al conservador. Estos microbios podrían proliferar más rápido que las cepas no resistentes y pueden llegar a ser incluso más resistentes aun.*

Para la mayoría de las plantas reguladas, todas las limpiezas y sanitizaciones de las áreas, incluyendo pisos, paredes y techos deben ser documentadas en un registro de limpieza.

Este debe especificar la fecha, el día y la hora de la sanitización, el procedimiento de limpieza y sanitización usado, las iniciales de la persona que desempeñó el procedimiento, y la fecha de cuándo el equipo debe ser limpiado otra vez si no está en uso.

Un área designada debe establecerse para la limpieza y sanitización de válvulas de aceite, bombas, mangueras, utensilios y otros equipos auxiliares, esta área de limpieza debe estar lejos de las áreas de manufactura. Los equipos auxiliares debe estar apropiadamente limpios y almacenados. Las mangueras deben estar colgadas separadas del piso de manera que no debe permitir que cualquier remanente de líquido derrame. Una vez seca, los extremos de la manguera deben ser cubiertos de un material permeable no tejido, para prevenir contaminación ambiental. No es aceptable el plástico para cubrir los extremos de la manguera debido al riesgo de juntar condensado en la manguera.

Todos los utensilios e instrumentos de limpieza y sanitización deben ser revisados y aprobados como efectivos para el uso que se les va a dar. Además los químicos deben ser completamente revisados por el sistema de clasificación de químicos del lugar para asegurarse que son seguros para el uso.

#### *7.4.1 Químicos Aprobados*

Los agentes de limpieza y sanitizado deben ser usados en orden de antigüedad, de esta manera los químicos antiguos no son dejados en el área de almacenamiento por un largo periodo de tiempo, los químicos que tienen pasada su fecha de vencimiento no deben ser usados. Las soluciones hechas de estos químicos deben también tener una fecha de vencimiento o estar recientemente hechas antes de usarse.

Todos los sanitizantes y químicos de limpieza deben ser almacenados en una área aparte y lejos de las áreas de manufactura inmediata, el uso de este material debe ser controlado.

Cualquier químico sanitizante u otro desinfectante no debe ser usado por periodos prolongados, debe haber un procedimiento en el lugar para alternar los químicos en una base regular, para prevenir la adaptación microbiana al sanitizante. Esto no aplica para el hipoclorito porque la adaptación no ocurre con este químico.

## **7.5 Mantenimiento Preventivo**

Los procedimientos de mantenimiento preventivo deben estar escritos y aprobados. Los programas de mantenimiento preventivo planeado deben requerir inspecciones rutinarias, acciones correctivas documentadas y la revalidación de todas las modificaciones.

Los factores que deben ser considerados cuando se desarrolla el procedimiento de mantenimiento preventivo incluye:

- *Tiempos recomendados de corridas, horas de operación antes del mantenimiento*
- *Intensidad de uso*
- *Datos de vibraciones*
- *Expectativas de vida de los componentes*

El personal que desempeñará tareas de mantenimiento debe estar apropiadamente entrenado y calificado y debe entender el impacto del trabajo de mantenimiento en el *aseguramiento de la calidad*. El *mantenimiento de equipo* debe darse de acuerdo a los procedimientos y los calendarios establecidos. No es aceptable que la máquina se detenga por una falla antes de hacerle el servicio. Ha sido probado que equipos limpios y bien mantenidos son más confiables y producen *menos defectos*.

### ***7.5.1 Mantenimiento de Equipo***

Todos los equipos usados en las áreas de producción deben ser mantenidos en buenas condiciones sin pintura suelta, sin goteras de aceite, y sin acumulación progresiva de suciedad. Equipos auxiliares tales como, paletas, baldes y otros equipos portátiles deben ser apropiadamente mantenidos, limpiados y almacenados. Equipos imperfectos o defectuosos no deben ser usados.

El mantenimiento preventivo debe ser planeado sin interferir con la producción. Cuando sea necesario un mantenimiento de emergencia, se deben implementar suficientes medidas de control para que la integridad del producto no sea comprometida.

Partes pequeñas y herramientas no deben ser dejadas alrededor de las superficie de los equipos cuando existe la posibilidad de que caigan dentro del producto. Materiales de empaque o cajas para productos no deben ser usadas para almacenar partes o herramientas debido al riesgo de confusión y posible embarque de éstos.

Todo trabajo de mantenimiento debe ser documentado en registros que deben ser mantenidos para cada pieza mayor del equipo. En estos registros deben ser incluidos la fecha y el trabajo que fue desarrollado, quién lo desarrolló y cualquier chequeo hecho después del mantenimiento, dónde fue hecho y qué componentes se reemplazaron.

Es importante que cuando los componentes son reemplazados, sean reemplazados por partes similares. Las instalaciones de partes diferentes pueden invalidar el proceso de calificación y validación. Si son partes diferentes las usadas, el efecto del desempeño del equipo debe ser evaluado, para determinar si es necesario revalidarlo o recalificarlo.

Cómo ejemplos de reemplazos que pueden afectar el desempeño del equipo se pueden incluir:

- Tamaños de bombas, motores o agitadores
- Sellos
- Intercambiadores de calor
- Materiales de construcción

Deberá haber un sistema implementado que identifique a los lubricantes aprobados, dónde ellos pueden ser usados, qué lubricantes son etiquetados como "grado alimenticio" y cómo los lubricantes son etiquetados y almacenados en el lugar.

Para productos regulados los lubricantes "grado alimenticio" deberán ser usados en cualquier equipo dónde el lubricante pueda estar en contacto con el producto debido a filtraciones o derrame. En general, los lubricantes de "grado alimenticio" son a base de silicón o aceites vegetales.

#### *7.5.2 Instalación de Mantenimiento*

Los edificios deben ser mantenidos en buenas condiciones. Inspecciones regulares y documentadas deben ser hechas a las condiciones de las instalaciones y medidas preventivas deben ser tomadas hasta dónde sea posible. Si las reparaciones son iniciadas, medidas específicas deben ser tomadas para asegurar no comprometer la operación de producción.

Todas las instalaciones incluyendo las áreas de manufactura, laboratorio, los pasillo y las áreas externas deberán ser mantenidas limpias y ordenadas. Las paredes, techos y plafones deberán mantenerse limpios y sin filtraciones, pintura dañada o desprendida. Esto es crítico sobre las áreas de producción dónde la pérdida de partículas puede entrar en productos o materiales

El mantenimiento de exteriores debe tener un calendario. Un perímetro de un metro alrededor de todos los edificios deberá mantenerse libre de vegetación para evitar la presencia de plagas. Los terrenos y las vías de accesos deben ser apropiadamente mantenidos para evitar la presencia de charcos de agua. Cualquier almacenaje externo, incluyendo depósitos de basura deben ser mantenidos lejos de los edificios y protegidos del clima.

Cualquier reparación o cambio a instalaciones o suministros deben ser hechos sin comprometer las necesidades de aseguramiento de calidad. Todos los edificios cerrados de trabajo o dentro de las áreas de manufactura o almacenamiento deben ser separados por cortinas o paneles para prevenir la contaminación con polvo de las operaciones contaminantes. Aberturas en los techos o paredes para permitir la entrada de suministros deben ser selladas completamente.

### **7.5.3 Condiciones de los Talleres**

Los talleres de mantenimiento deben estar limpios y ordenados, en consecuencia un excelente aspecto externo debe mostrar el lugar. Las operaciones de mantenimiento generan naturalmente desperdicios, viruta y otros tipos de basura. Si a los talleres se les permite estar sucios los contaminantes pueden ser llevados a la operación. Talleres sucios pueden contaminar los equipos que son reparados.

## **7.6 Cómo Evaluar Orden Limpieza Control de Plagas Sanitización y Mantenimiento**

Los métodos sugeridos para auditar este punto incluyen los siguientes:

1. Durante su recorrido por el lugar:
  - Buscar espacio bajo las puertas o en el edificio. La entrada de la luz del sol muestra los lugares que tienen orificios o espacios abiertos
  - Revisar la integridad estructural de los muros, pisos, y quebraduras, hoyos o defectos en los techos, busque acumulación de polvo en las quebraduras, lo que demostrará un pobre sistema de orden y limpieza
  - Revise el nivel general de orden y limpieza así como las condiciones de paredes y techos
  - Revise la presencia de manchas en el techo. Estas pueden indicar goteras, como también la presencia de agua en el piso sin causa aparente
  - Revise la pintura descascarada o raspada. Esto denota un pobre procedimiento de mantenimiento
  - Busque evidencia de derrame de productos o materiales los cuales no han sido completamente removidos

- Revise las condiciones de almacenamiento de los equipos auxiliares, mangueras y utensilios
  - Revise la localización y las condiciones de las áreas de aseo personal, como duchas y baños
  - Revise el número, diseño, condición y localización de los contenedores rechazados
  - Revise el almacenamiento de los materiales de limpieza y sanitización y que las soluciones sanitizantes están recién hechas para el uso
  - *Mire el uso y limpieza de los uniformes y otros protectores de la ropa*
  - Revise la efectividad del programa de control de plagas y las medidas preventivas de implantación
2. Revise los registros de control de plagas para las indicaciones de las posibles entradas de plagas. Estas deben indicar los hoyos del edificio y las medidas tomadas para prevenir la entrada de plagas al edificio. Asegúrese que todas las medidas preventivas recomendadas han sido implementadas.
  3. Inspeccione los equipos durante la visita a las instalaciones productivas:
    - Revise la limpieza visual interior y exterior de todos los equipos, y especialmente la evidencia de residuos de productos en las partes difíciles de limpiar
    - Estudie el diseño exterior e interior de las superficies de los equipos de manufactura para verificar que es posible hacerles una buena limpieza
    - Revise la existencia de producto residual en el interior y exterior de las quebraduras o grietas de las superficies de los equipos, esto indicará una limpieza no efectiva
    - Revise que los equipos auxiliares, bombas, mangueras y baldes están visualmente limpios, correctamente almacenados y en buenas condiciones
    - Revise que todos los mantenimientos y modificaciones de los equipos está documentada y que el equipo es limpiado, sanitizado y validado después de cualquier modificación
  4. Revise todos los procedimiento estándar de operaciones relevantes y asegúrese de que las responsabilidades están claramente definidas.
  5. Estudio del equipo y registro de sanitización:
    - Revise que los registros están completos. Cualquier omisión es una indicación que los procedimientos no son seguidos o son aplicados de memoria
    - Asegurarse que los registros están en orden cronológico y correlativos con los registros de producción

- Revise que todos los mantenimientos y modificaciones de los equipos están documentados y que el equipo es limpiado, sanitizado y validado después de cualquier modificación
- Asegúrese que se incluyen en el mantenimiento todos los equipos auxiliares, bombas y las mangueras usadas en el departamento de producción y son inspeccionados y reemplazados regularmente
- Asegúrese que los requerimientos de limpieza, sanitización y mantenimiento están documentados
- Revise que el personal está consciente de que la limpieza y sanitización son procedimientos necesarios
- Siga cada proceso de producción individualmente y evalúe el nivel de protección a la contaminación del aire o el ambiente:
- Revise las llaves cerradas o cubiertas selladas, la ausencia de aberturas no cubiertas en los reactores de manufactura y válvulas de bola o múltiples
- Revise que el almacenamiento y recepción de todos los componentes sea consecuente con el método de manipulación definido, para asegurar minimizar cualquier riesgo de contaminación
- Revise que los talleres tienen un adecuado nivel de orden y aseo
- Revise que los registros de las inspecciones de mantenimiento preventivo, aseguran un seguimiento apropiado de las acciones correctivas, que están documentados y completos.

### **7.7 Aprendiendo de Otros**

En un centro de distribución para productos regulados tenían un techo con goteras, sin drenajes, numerosos espacios por dónde podían entrar plagas y un piso inestable que estaba colapsándose hacia el subterráneo. Este lugar estaba localizado entre un canal y una industria de producción de carbón. El uso de esta instalación fue descontinuada inmediatamente después de la inspección.

Una localidad de manufactura tenía su área de fabricación en dos niveles de entre pisos directamente sobre los reactores de fabricación. Dónde había una considerable cantidad de cañerías aéreas, y las aislaciones en malas condiciones, mostrando fibra de vidrio. Las áreas de manufactura tenían drenajes de 2 pies de fondo y estaban directamente conectados con el exterior, proporcionando una fácil entrada de plagas.

Esta planta fue obligada a dejar un número de lotes retenidos, debido a la presencia de puntos blancos en el producto. La investigación correspondiente hizo reanalizar las materias primas, la limpieza de todos los equipos de manufactura y el análisis de todo el material de prueba para determinar la fuente de contaminación.

La fuente eventualmente determinada eran los empaques dentro de los cuales se envasó el producto. Los materiales de empaque fueron mal almacenados y se contaminaron con polvo y mugre como resultado de un pobre programa de orden y limpieza.

Los contenedores transportables pueden proporcionar un significativo nivel de contaminación, si son incorrectamente sanitizados.

Un ejemplo de esto ocurrió en una planta dónde un proceso de sanitización fue incorrectamente controlado, y la sanitización de los contenedores no alcanzó la temperatura requerida, permitiendo que un número de microorganismos sobrevivieran. Esta situación tuvo complicaciones posteriores debido a que los contenedores fueron almacenados fuera, hasta que se necesitaron, lo que incrementó significativamente el riesgo de contaminación.

El producto almacenado en estos contenedores posteriormente se contaminó. Este producto fue usado para una mezcla en el área de manufactura, resultando totalmente contaminado el sistema de manufactura, el costo total de este incidente de contaminación, solamente por el remplazo de inventarios del producto, sobrepasó los \$250,000 dólares.

## 8 Materiales de Partida

La calidad de los materiales de partida es importante para la calidad e integridad de los productos. La naturaleza y función de todos los materiales debe ser determinada durante la fase de desarrollo. Las especificaciones deben ser emitidas listando aquellos parámetros y límites necesarios para lograr el resultado requerido en el producto final.

Los ingredientes y componentes deben ser controlados efectivamente, tanto al ser recibidos como en el uso. Esto debe incluir control de estado, prueba de material, un sistema de aprobación y rechazo, y para los productos regulados, el rastreo del lote. La ausencia de tales sistemas de control tendrá un efecto muy significativo en el cumplimiento total de las buenas prácticas de manufactura en las plantas.

Especificaciones Correctas + Materiales correctos = Producto Correcto

### 8.1 Principios Generales

#### 8.1.1 Manejo y Aprobación de Proveedores

Antes de establecer cualquier contrato con un potencial proveedor de material, deben ser auditados por aseguramiento de calidad y compras para asegurar que sus procesos y procedimientos cumplen nuestras expectativas.

Los materiales pueden ser comprados exclusivamente a proveedores aprobados, y la planta debe tener una lista de aquellos que han pasado por un proceso de calificación y han sido aprobados. Los proveedores deben estar de acuerdo con las especificaciones del material. Desarrollo de producto y la planta productora tienen responsabilidad conjunta por aquellos proveedores, y deben tener un procedimiento escrito para tales calificaciones.

Es esencial que se desarrolle una buena relación de negocio con los proveedores de material para asegurar que las especificaciones son entendidas y que el material suministrado es de la calidad requerida. Además, los proveedores deben tener a las plantas y a desarrollo de producto completamente informados de todos los nuevos desarrollos y cambios en los materiales y en sus procesos de fabricación.

### **8.1.2 Cumplimiento de la Especificaciones**

Todas las materias primas, componentes y etiquetas deben ser adquiridas de acuerdo a especificaciones escritas que han sido acordadas con el proveedor. Esta especificación debe definir los parámetros físicos y químicos del material, el nombre del proveedor, el tamaño y tipo de los contenedores usados para la entrega, la documentación que debe acompañar cada entrega, la vida útil y las instrucciones de manejo.

En el lugar debe haber procedimientos escritos detallando los requerimientos para la recepción, muestreo, identificación, almacenaje y manejo de materiales.

Todo el material recibido debe estar en buena condición al ser recibido, con todos los contenedores intactos, limpios y claramente identificados. Los contenedores que están dañados, sucios, o están inadecuadamente identificados no deben ser aceptados. El equipo necesario debe estar disponible en el puerto de recepción para limpiar los contenedores de la suciedad y polvos normales.

Para productos regulados, todos los materiales que entran deben ser colocados en área o estado de cuarentena al ser recibidos. El traslado dentro o fuera de la cuarentena dependerá de la aprobación de aseguramiento de calidad. Los materiales fuera de la especificación deben ser apropiadamente etiquetados y deben ser colocados en una área específica de rechazo.

Los productos regulados requieren que cada entrega de lotes de materia prima, componentes y etiquetas tenga asignados un número único de control al momento de la recepción que identificará la entrega o lote a través de todo el proceso de almacenaje. Este número aparecerá en las etiquetas adheridas a los contenedores en el momento de la recepción. Este número forma la base del sistema de rastreo y debe aparecer en los documentos apropiados, incluyendo registros de análisis y de uso.

Todos los materiales deben estar etiquetados con la identificación del material, la fecha de recepción, y el número de lote o control.

Para algunos productos regulados, especialmente las drogas, los diferentes lotes de materiales dentro de una sola entrega deben ser colocados con números de referencia separados y ser considerados como entregas únicas para fines de muestreo, prueba y liberación.

### **8.1.3 Muestreo y Pruebas**

Cuando los materiales son recibidos, se deben tomar muestras para su análisis. Las muestras deberían ser recolectadas de acuerdo a los procedimientos escritos y deberían ser rastreables hasta el despacho individual.

Todos los materiales de partida deben ser muestreados y probados de conformidad con los requerimientos. Las muestras deben ser tomadas de acuerdo a un plan aprobado y deben ser tantas como la cantidad requerida para las pruebas.

El contenedor de muestras no debe ser reactivo al material que se está muestreando y estará cubierto con una tapa fuertemente cerrada. Los líquidos volátiles deben ser muestreados en contenedores con cuello angosto para minimizar la pérdida por evaporación. Cuando se requieren muestras microbiológicas, deben ser usados contenedores y equipos de muestreo estériles.

Todos los materiales de partida deben ser aprobados para asegurar su identificación y que cumplen con las especificaciones documentadas. Los resultados de tales pruebas deben ser documentados, incluyendo todos los cálculos, en algunos casos, puede ser posible utilizar un certificado de proveedor de análisis para tomar información analítica. Esto debe ser aplicado sólo a materiales de proveedores que hayan pasado por un extenso programa de certificación, y aun así se debe realizar una prueba de identificación en el material.

Las muestras de cada lote en la entrega deben ser colocadas de acuerdo a los procedimientos escritos especificando el número y tamaño de las muestras, el tipo de contenedor, y los métodos de muestreo. El procedimiento deberá incluir instrucciones de limpieza y almacenaje del equipo de muestreo. Las muestras deberán ser probadas separadamente, no mezcladas. Cada lote de material que entra debe ser apropiadamente muestreado para cumplir los requerimientos regulatorios locales. Para las drogas, deben ser realizadas pruebas de identificación específicas en muestras no compuestas. Estas muestras deben ser luego compuestas para el resto de los análisis para medir que cumplen con la especificación.

Los envases de las muestras deben ser etiquetados con:

- Identificación del producto
- Número de lote o control
- Ubicación, ej. Arriba, en medio o abajo del contenedor o tarima
- Fecha de muestreo
- Nombre la persona que toma la muestra

La muestra debe etiquetarse para saber el orden en que fue tomada dentro del lote y el número total de muestras tomadas del lote. Todos los envases de los cuales se toman las muestras deben ser marcados en el exterior como "muestreados".

Al mismo tiempo que se toma la muestra de prueba debe tomarse una muestra en reserva de cada entrega de ingredientes y debe ser guardada bajo condiciones controladas por un año pasada la fecha de expiración del producto o productos en los que el ingrediente fue usado. Las muestras de prueba no deben ser usadas como reserva debido a la posibilidad de una contaminación cruzada durante la prueba. Las muestras retenidas deben ser a lo menos dos veces la cantidad requerida para la prueba completa.

Los inventarios de materias primas deben ser inspeccionados en intervalos regulares para asegurar que todos los contenedores están apropiadamente cerrados y etiquetados. Estos deben ser remuestreados y sometidos a nuevas pruebas en intervalos dados por la especificación. Durante las nuevas pruebas, el material debe ser regresado al estado de cuarentena. Cualquier material que tenga una fecha de expiración no puede ser usado después de esa fecha.

#### *8.1.4 Aprobación, Rechazo, Destrucción*

Un sistema de liberación positiva debe existir en la planta para los materiales, para asegurar que antes de ser usados, han sido apropiadamente muestreados y aprobados para estar seguros que cumplen con las especificaciones requeridas y estándares de calidad. Para productos no regulados, esta liberación debería tener pruebas de identificación y revisión de los certificados de análisis, por todo el tiempo en que el material ha sido adquirido de un proveedor calificado.

Todos los materiales deben ser etiquetados y liberados con la fecha, firma de aprobación, y la fecha de expiración del material.

Cada material recibido en el lugar debe ser aislado físicamente y colocado en estado de cuarentena hasta que haya sido muestreado, probado y liberado por procedimientos normales. El aislamiento físico no es requerido si se tiene un sistema de control y ubicación de inventarios computarizado y eficiente. Ningún material debe ser liberado o usado hasta que haya sido determinado su exacto estado.

Todas las etiquetas de proveedor o transportistas que no correspondan a información de identificación y seguridad deberán ser tachadas antes de que las etiquetas liberadas sean aplicadas, para así prevenir la posibilidad de una confusión durante el uso.

#### *8.1.5 Almacenaje y Control de Aprobación*

Todos los materiales de arranque deben ser guardados lejos del suelo, de las paredes, en condición limpia y ordenada para minimizar la posibilidad de contaminación y permitir el efectivo aislamiento y rotación de inventario. Los ingredientes y material de empaque debieran ser guardados en áreas separadas.

Cualquier químico peligroso, incluyendo sustancias tóxicas, activos biológicos, materiales inflamables o reactivos, deben ser guardados en áreas diseñadas para este propósito.

Todos los materiales deben ser usados en orden PEPS (Primeras Entradas Primeras Salidas) para reducir la posibilidad de que los materiales expiren antes del uso. Todos los materiales que tengan fecha de expiración deben tener la fecha claramente marcadas en el envase. Los métodos de prueba de especificación usualmente no están indicando la estabilidad. Por lo tanto no es una buena práctica extender más allá la fecha de expiración la vigencia de un material por medio de las nuevas pruebas.

Antes de ser enviados a los departamentos de producción, la identificación, cantidad y fecha de expiración de los materiales de arranque deben ser revisados para eliminar el uso de materiales incorrectos o fuera de fecha.

## **8.2 Materias Primas y Materiales de Empaque**

### ***8.2.1 Conciliación***

Es de buen sentido de negocio llevar la cuenta de las cantidades de materiales usados en producción. Para la mayoría de los productos regulados, es un requerimiento que todos los materiales se concilien indicando el uso en cada lote, qué cantidad ha sido devuelta al inventario, y cuánto se ha desperdiciado, si hubiera algo. Las adiciones de materia prima a los productos clasificados como drogas son requeridas para conciliar a +/- 1% en la mayoría de los países.

### ***8.2.2 Certificados de Análisis***

Los certificados de análisis de los proveedores sólo pueden ser aceptados si la organización que otorga el certificado ha sido aprobada como competente para tal análisis. Como parte de esta evaluación, una persona calificada debe visitar la planta del proveedor para monitorear y revisar sus procedimientos de laboratorio. El proveedor debe estar usando métodos de prueba equivalentes a aquellos usados en la planta que recibe.

Para materiales nuevos, análisis completos de especificación deben ser llevados a cabo en un número apropiado de entregas del material para establecer confiabilidad en el proveedor. Los resultados de las pruebas son comparados con la información en los certificados de análisis para determinar la equivalencia en la prueba.

El certificado debe contener:

- La identificación y número de lote o identificación de entrada de material
- Identificación de cuándo el material fue aprobado y por quién.
- Las especificaciones y los métodos usados para llevar a cabo la prueba
- Los resultados de las pruebas mostrando que el material cumple con la especificación

Para productos regulados, el uso de análisis "típicos" o certificados de conformidad no son aceptados. Análisis "típicos" de proveedores son el promedio de muchos lotes. Un análisis completo es requerido para lotes específicos del material que está siendo entregado.

Debe haber un sistema establecido para seguir los números de lote de los materiales a granel. Si muchas entregas son descargadas en un depósito para almacenar, debe ser posible seguir las entregas hasta el producto final. Para drogas, es permitido mezclar entregas de un material en un depósito único siempre que:

- El depósito esté limpio y vacío de la primer entrega
- Todas las entregas estén dentro de la especificación antes de descargar
- Nada del material es usado hasta que todas las entregas hayan sido analizadas
- Un número simple de control es asignado al depósito entero

### **8.3 Procesos de Tratamiento de Agua**

Cómo parte del desarrollo de productos, se deben determinar los requerimientos de pureza de cualquier agua que se use en la fórmula. Dependiendo del producto, los requerimientos pueden variar del agua normal de la ciudad al agua altamente purificada para inyectables.

Todos los procesos de tratamiento de agua producidos dentro de la planta deben ser manejados de la misma forma que los otros materiales de partida. El agua de los lugares de desagüe debe ser rutinariamente muestreada, probada y los resultados deben ser documentados. El agua debería ser probada para contenidos microbiológicos y por pureza.

El agua tratada no debería ser almacenada por más de 4 horas a menos que esté continuamente circulando a través de sistemas de tratamiento microbiológico. Esto es porque la ausencia de cloro en el agua tratada permite la proliferación de bacterias.

Debe haber procedimientos escritos establecidos para la operación y mantenimiento del sistema de procesamiento de agua. Estos procedimientos deberían incluir procedimientos de sanitización, especificaciones microbiológicas y químicas, mantenimiento preventivo de todos los filtros y sistemas de control microbiológico como luces UV, frecuencia y regeneración de deionizadores, y cómo manejar resultados de prueba fuera de los límites. Todo el mantenimiento del sistema debe ser documentado.

### **8.3.1 Controles Microbiológicos**

El control microbiológico es crítico para la calidad del agua procesada y por lo tanto, para la calidad final de los productos. Para la mayoría de los productos regulados, se ha establecido un límite máximo de 100cfu/ml (colonia formando unidades / mililitro) con ausencia de especies *Pseudomonas*. Debido a que normalmente se toma 2 ó 3 días en obtener los resultados de análisis microbiológicos, normalmente se establece un límite de acción de 10 cfu/ml. Cuentas regulares de >10 cfu/ml indica un posible problema dentro del sistema y debería ser investigado.

Las lámparas UV deben tener un monitor midiendo la intensidad de la radiación UV a una longitud de onda de 254 nm (1 nanómetro = 1/1,000,000 de un milímetro). Si la radiación cae bajo el 90% de lo óptimo, la causa de la caída deberá ser investigada. Las posibles causas podrían ser un tubo extinguido, una falla en la fuente de poder, o las mangas del tubo ensombrecidas o sucias. Los tubos UV y las mangas deben ser reemplazados, por lo menos, una vez al año o de acuerdo al calendario de servicio del fabricante, lo que sea más corto. Los sistemas de agua con lámparas UV deben incorporar un mecanismo de control que detenga el paso del agua a la producción si la lámpara UV falla.

Los filtros microbiológicos deben ser reemplazados cuando la presión diferencial entre la membrana llegue a un nivel preestablecido como lo determina el fabricante. A la inversa, si la presión repentinamente cae, esto podría indicar que la membrana ha fallado y debe ser reemplazada. Si los sistemas dependen enteramente de la filtración para remover microbios, tal falla significaría que una completa sanitización del sistema es requerida antes de que la producción comience nuevamente. Todos los filtros nuevos deben ser integralmente probados en el lugar antes del uso para asegurar la operación adecuada del filtro y la instalación correcta. Debe haber un calendario para pruebas regulares de integridad del filtro que está en servicio para asegurar que el filtro no se ha dañado.

Algunas veces el calor es usado como un mecanismo de control microbiológico. En este caso, es importante saber que el regulador de temperatura en el intercambiador de calor debe ser inspeccionado periódicamente para revisar cualquier filtración interna o contaminación de los tubos o platos.

En los sistemas que usan la ozonización para tratar el agua, hay normalmente lámparas UV de baja intensidad en el punto de uso para remover el ozono antes de agregarla al proceso. En la mayoría de los casos, el servicio de ozonizar es realizado por el equipo del vendedor.

Debido al potencial aumento de biopelícula dentro del equipo y la pipeta, los sistemas de tratamiento de agua deben ser resanitizados de acuerdo a un calendario y procedimiento escrito. La resanitización es realizada generalmente al menos dos veces al año.

### **8.3.2 Pruebas Apropriadas**

A menos que se hagan pruebas químicas del agua diariamente o por lote, la calidad del agua debe ser monitoreada por medidas de conductividad. Los límites de conductividad deben ser establecidos por desarrollo de productos como parte de las especificaciones del agua. La prueba de conductividad, por sí misma, es insuficiente para asegurar que el agua cumple regularmente con los requerimientos.

Las pruebas microbiológicas y otras deben ser realizadas como lo indica la calidad del agua que entra y por el compendio local. La calidad del agua que entra debe ser monitoreada rutinariamente. Todas las medidas de conductividad y los resultados de las pruebas deben ser documentadas.

Las pruebas microbiológicas deben ser realizadas diariamente desde todos los puntos accesibles. Se deben usar calendarios de pruebas reducidos en los sistemas validados, en la ausencia de problemas conocidos. Los planes de pruebas reducidas deben incluir muestreo diario del sistema de tratamiento, especialmente cualquier aparato de control microbiológico, y todos los puntos de uso por lo menos una vez a la semana. Si cualquier punto tuviera recuento sobre el límite permitido, se deben reintentar muestreos completos y pruebas hasta que el problema se identifique y corrija.

## **8.4 Etiquetas y Material Impreso**

### **8.4.1 Control**

Cuando sea posible, los componentes o materiales de empaque impresos deben tener número de código de identificación o marcas como parte del texto impreso para permitir una identificación exacta y revisión en el momento de la recepción. Cuando el material impreso es recibido, este debe ser revisado en relación al arte o especificación aprobada para estar seguros que es el correcto.

La corrección de pruebas debe ser una revisión palabra a palabra del texto. Es aceptable hacer esto antes del recibo usando hojas de prueba otorgadas por la imprenta. En cada entrada debe revisarse la claridad de impresión y el color en relación al estándar.

Debe haber un procedimiento documentado especificando el proceso para cambiar los materiales impresos para asegurar que el arte y especificaciones nuevas o arregladas son distribuidas a los departamentos responsables de la revisión y aprobación de estas entradas. Todos los materiales obsoletos deben ser removidos del sistema de control y del inventario. El inventario obsoleto debe ser destruido para que no pueda ser usado.

Para productos regulados, se debe mantener un archivo de muestras de referencia de los actuales materiales de empaque impresos. Las muestras deben ser firmadas por el departamento de aseguramiento de calidad para indicar su estado de aprobación y actualización, si fuera necesario.

Todo el personal relevante debe ser entrenado para manejar apropiadamente los materiales de empaque y etiquetas impresos. Esto se extenderá a todos aquellos involucrados en la preparación, diseño, compra, almacenaje y despacho de los materiales impresos.

Este entrenamiento cubrirá:

- El procedimiento aprobado para todo el material impreso, incluyendo la aprobación reguladora y de aseguramiento de calidad cuando se requiera.
- Las revisiones visuales durante el proceso de empaque para asegurar que las etiquetas correctas y los materiales de empaque, estén siendo usados.
- Control de empalme de etiquetas

En adición a lo anterior, la mayoría de los productos regulados requieren un control más estricto de los materiales impresos, incluyendo:

- Acceso limitado al área de almacenaje de etiquetas
- Etiquetas y materiales impresos surtidos sólo cuando estén aprobados
- Número conocido de etiquetas surtidas y el uso conciliado
- Control del proceso de impresión

#### **8.4.2 Almacenamiento**

Los materiales impresos deben ser aislados (en lo que al espacio físico se refiere, para prevenir la posibilidad de confusiones. Las etiquetas deben ser guardadas en un área separada de una forma que prevenga que las etiquetas de diferentes productos, resistencia y calidad se mezclen y generen errores de producción.

Para drogas, el almacenamiento de etiquetas debe ser delimitado con acceso restringido. Sólo personal calificado deberá tener permiso para manejar y distribuir las etiquetas en el área de producción.

El material impreso devuelto de las líneas de empaque debe ser revisado para ver su condición e identificación antes de colocarlo en almacenamiento. El material dañado debe ser destruido de tal forma que no se pueda usar.

#### *8.4.3 Conciliación*

Para drogas, los materiales de etiquetado deben ser conciliados para asegurar que el número de etiquetas usadas calza con el número de unidades producidas. Esto es para otorgar otra revisión de que se ha usado correcto el etiquetado. La variabilidad permitida dependerá de las regulaciones locales, del equipo que está siendo usado, y del tipo de producto. La reconciliación puede variar del peso de los rodillos de etiqueta, a la suma de etiquetas individuales, dependiendo de los requerimientos para el producto.

### **8.5 Otros Materiales que Tienen Contacto con el Producto**

Algunos de los productos requieren asistencia en el proceso para hacer factible la fabricación. Algunos ejemplos podrían ser el uso de lubricantes, teflones, etc. Cuando deben usarse estas asistencias, ellas deben tener un grado y tipo aprobado y deben estar especificadas en la tarjeta de fórmula o en las instrucciones de fabricación. Estas asistencias deben estar incluidas en el programa de muestreo rutinario y de prueba.

#### *8.5.1 Agua no Procesada*

El agua usada para lavar los equipos es a menudo agua de ciudad. Para aquellos productos que requieren agua tratada, el proceso de limpieza y sanitización deberán incluir un enjuague con agua tratada para remover restos del agua de lavado. Se debe tener cuidado para prevenir que el agua caiga dentro del producto, dónde haya mangueras en la línea para limpiar derrames.

#### *8.5.2 Vapor*

El vapor usado para los procesos de calentamiento, sanitización u otro proceso podría dejar residuos en el equipo o filtrarse en el producto. Los químicos para el tratamiento de agua usados en la caldera deben ser de grado alimenticio. El vapor deberá también ser filtrado para remover cualquier partícula. Estos filtros son frecuentemente de acero inoxidable aglomerado.

### 8.5.3 Gases

El aire comprimido, nitrógeno, u otros gases que puedan ser usados en el proceso deben estar libres de contaminantes tales como de partículas, agua, aceite, gases y microbios no deseados. Las presiones deben ser adecuadas para prevenir una baja de flujo desde el proceso, al sistema de gas.

## **8.6 Cómo Evaluar Materiales**

Los métodos sugeridos para controlar los materiales de partida incluyen:

1. Revisión de todos los proceso relevantes:
  - Revise que existan procedimientos escritos para cada estado de la recepción, almacenamiento, muestreo y proceso de prueba para todos los materiales de partida.
  - Revise que los procedimientos requieran que los materiales se reciban en envases intactos, libres de polvo y suciedad.
  - Revise que los requerimientos de etiquetado para los materiales estén estipulados en el procedimiento.
  - Para productos regulados, revise que los procedimientos requieran que todos los materiales estén en cuarentena después de ser recibidos y que todas las excepciones sean detalladas y aprobadas por un responsable de aseguramiento de calidad.
  - Busque los procedimientos de reanálisis y rechazo que estipulen las responsabilidades en la toma de decisiones.
  - Revise que el procedimiento de muestreo contenga un plan de muestreo estadísticamente válido, que todas las muestras sean etiquetadas debidamente y que las muestras retenidas sean tomadas junto con las muestras de prueba, si se requiere.
  - Revise que los procedimientos requieran que todos los materiales de partida sean utilizados en un orden PEPS
2. Siga los procesos de recepción, muestreo, prueba y aprobación para un número de materiales que ingresen.
3. Revise las etiquetas de identificación en los materiales:
  - Asegúrese que las etiquetas de liberado sean aplicadas solamente después que las pruebas se completen satisfactoriamente. Compare las fechas de recepción, muestreo y aprobación en las etiquetas con los registros del laboratorio.
  - Para productos regulados, revise que todos los materiales que entran están en cuarentena. Busque los sistemas para permitir que los materiales salgan de la cuarentena y asegúrese que hay una firma de aseguramiento de calidad en cada documento de aprobación.
  - Revise el plan de muestreo incluyendo:
    - ◆ Que los envases con muestras estén etiquetados

- ◆ Que los envases con muestras y el equipo estén limpios
  - ◆ Que los envases con muestras y el equipo estén sanitizados cuando sea apropiado o necesario
  - ◆ Que el personal esté entrenado en técnicas de muestreo
- Revise las áreas de almacenaje para el aislamiento del material pobre, antiguo, mezclado en un lugar o tarimas, y que el aseo de toda el área sea satisfactorio
  - Asegúrese que no se usan materiales fuera de fecha, que los materiales sean remuestreados apropiadamente, y que haya una rotación efectiva del inventario.
  - Revise la exactitud del sistema de ubicación del inventario de material para asegurar el control de aprobado, rotación del inventario y rastreo del material.
  - Revise los sistemas de conciliación de material en comparación con las cantidades recibidas.
4. Estudie las especificaciones del material y los registros del laboratorio:
- Asegúrese que existan especificaciones del material y registros de laboratorio para todos los materiales, incluyendo ayuda de procesos aprobados
  - Asegúrese que todas las pruebas especificadas fueron realizadas, los resultados documentados y que los métodos usados fueron los correctos
  - Si se ha usado un certificado de análisis de un proveedor, revise que el proveedor haya sido certificado y que por lo menos se ha llevado a cabo un ensayo de material e identificación
  - Revise que todos los resultados documentados estén dentro de los límites especificados, revise que cualquier desviación y excepción haya sido aprobada por el responsable de aseguramiento de calidad y que existe una explicación documentada para cada aprobación.
  - Revise las notas de laboratorio para asegurar que todos los cálculos están registrados, que el equipo usado fue calibrado correctamente y estandarizado y que todos los resultados de reanálisis fueron registrados con los resultados originales.
  - Para productos regulados, revise que para cada lote se ha tomado una muestra retenida de cada entrega y ha sido guardada bajo condiciones controladas.
  - Asegúrese que todos los estándares de referencia usados para aprobar los materiales impresos están al día y aprobados por el departamento de aseguramiento de calidad. En adición, para las drogas, es necesario aprobación regulatoria.
5. Revise el almacenaje y sistemas de control para los materiales impresos:
- Asegúrese que los sistemas de aislamiento prevengan la mezcla entre materiales similares.

- Asegúrese que los materiales impresos sean revisados usando los estándares correctos y que todos estos resultados estén documentados.
  - Para productos regulados, revise los sistemas de emisión y conciliación para etiquetas y asegúrese que las cantidades coincidan
  - Revise el sistema para la eliminación y rechazo de etiquetas obsoletas.
6. Revise que los tratamientos químicos con agua hervida sean grado alimenticio.
  7. Si en el proceso se usan gases, revise que ellos sean adecuadamente pretratados.

### **8.7 Aprendiendo de Otros**

La falla en el control o en la identificación correcta de los materiales de partida ha dado como resultado una cantidad significativa de incidentes.

Un ejemplo ocurrió con la fabricación de un enjuague bucal médico. Se produjo un número de lotes con muy bajo valor de pH. Tomó una considerable cantidad de tiempo determinar la razón para esto e involucró una cantidad significativa de trabajo con proveedores de materia prima y equipos de proceso. La causa del problema fue determinada como que el agua del proceso había sido suministrada a un bajo pH debido a una filtración de ácido regenerante en el sistema de producción. El agua del proceso no fue tratada como un material de partida y por lo tanto no fue rutinariamente muestreada y analizada. Esto permitió que se desarrollara un significativo problema el cual podría haber amenazado el registro del producto y su futuro.

Una planta cosmética debía fabricar una nueva máscara que sería lanzada al mercado en toda Europa. Sin embargo, cuando el producto fue envasado, se encontró que era imposible lograr el peso que estaba declarado en el envase. Se encontró que la razón de esto era que los envases habían sido recibidos con un grosor del vidrio que era 10 veces más grande que el especificado. Esto no había sido identificado durante la prueba del despacho ya que la planta recibió un certificado de conformidad del proveedor y por lo tanto, sólo realizaron una simple identificación e inspección visual de los envases. Más de medio millón de envases tuvieron que ser destruidos, y el lanzamiento europeo fue consecuentemente cancelado.

La falla de tener los materiales en cuarentena efectiva puede tener repercusiones muy significativas en las operaciones de una planta. Un ejemplo de este tipo de falla ocurrió en una planta que producían cosméticos y productos de droga.

Un proveedor de materia prima, por error, despachó un lote de talco no esterilizado, y la planta identificó el material correctamente como fuera de la especificación. Sin embargo, el departamento de producción tenía un requerimiento de talco y removió el talco de la cuarentena y produjo dos lotes de polvo para la cara.

Este producto fue rechazado por contaminación microbiológica, pero toda el área de manufactura se había contaminado por el talco y los siguientes productos fueron también rechazados por contaminación microbiológica. El resultado final de este incidente es que tomó alrededor de seis meses eliminar la contaminación del lugar. Durante este tiempo, la planta perdió la mayoría de las licencias para las drogas.

El control del estado y etiquetado de materiales es crítico para asegurar la calidad del producto terminado. Un ejemplo del significado de esto ocurrió en una planta donde una de las materias primas fue muestreada y probada en una forma normal y se encontró que estaba contaminada microbiológicamente.

Sin embargo, el material no fue físicamente aislado, y las etiquetas no fueron removidas. Las etiquetas del proveedor, grandes y verdes eran similares en el diseño a las de la planta "Aprobadas", y el departamento de fabricación confundió las etiquetas del proveedor con las aprobadas y usó el material. El resultado fue un número de lotes de producto contaminado y un nivel significativo de limpiezas y sanitizaciones dentro de la planta.

Además de que el diseño y operación del estado de etiquetas fue pobre, esto también muestra la falla de control de la distribución y operación en la revisión, ya que la identificación y el estado del material fue asumido y no revisado periódicamente.

## 9 Procesos

La calidad de las operaciones de fabricación es fundamental para determinar la calidad del producto final. Si nuestros sistemas de fabricación están bien diseñados y correctamente operados, podemos esperar manufacturar productos de calidad. Las operaciones de fabricación toman materiales de partida aprobados y los convierten en producto de calidad usando procedimientos y equipos específicos.

Materiales de Calidad + Procesos de Calidad = Producto de Calidad

### **9.1 Personal**

Todas las operaciones debieran tener el personal adecuado para que tengan el tiempo de realizar sus tareas apropiadamente. Se sabe que los errores suceden cuando existe escasez de mano de obra, o se opera con personal pobremente entrenado. Es necesaria una planificación cuidadosa para asegurar la disponibilidad de un personal suficientemente calificado para cubrir los periodos de vacaciones y enfermedad.

Si se espera que los operadores cumplan con varias actividades al mismo tiempo, puede haber confusión entre los procesos. Esto podría acarrear una mal desempeño que puede no ser detectado por el análisis de producto terminado.

#### ***9.1.1 Higiene***

Los empleados deben entender los requerimientos de higiene en toda la operación. Antes de comenzar con el empleo, todos los empleados deben estar conscientes de su responsabilidad en la higiene personal. Una buena higiene en el lugar de trabajo es tan importante como una buena higiene en el hogar.

Las prácticas de buena higiene también incluyen la necesidad de que los empleados reporten cualquier herida, infección, o enfermedad que pueda ser un peligro para el producto o el consumidor.

Todo el personal que trabaja en las áreas de manufactura deberá usar la ropa de protección adecuada, como uniformes limpios, guantes, gorros y cobertores de barba cada vez que el producto esté expuesto. Esta ropa debe ser cambiada regularmente para asegurar su limpieza. En aquellas plantas dónde es aceptable que el personal lave sus uniformes en casa, se les debe enseñar que aquellos uniformes deben ser usados sólo en las áreas de producción.

Para minimizar la posibilidad de traer materiales extraños a las áreas de producción, los uniformes no deben ser usados para otros motivos.

La mayoría de las plantas que manufacturan productos regulados otorgan ropa adecuada y tienen servicio de lavandería para que así el personal no saque la ropa de la planta.

## **9.2 Equipo**

### ***9.2.1 Identificación***

El equipo debe ser claramente identificado y marcado para facilitar la exacta toma de datos y el proceso de seguimiento. Los ejemplos de los tipos de equipos de fabricación que deben ser identificados incluyen:

- Tanques de almacenamiento y fabricación
- Recipientes para premezcla
- Intercambiadores de calor
- Bombas
- Tuberías, incluyendo dirección de flujo
- Múltiples salidas

Si el equipo es usado sólo con un objetivo, al sistema entero se le puede dar una identificación común. Por ejemplo podría ser "Línea de Pastillas No.1"

El equipo usado debe ser registrado en la documentación de la producción.

### ***9.2.2 Calibración***

Debe haber un procedimiento escrito que especifique el equipo que va a ser calibrado, la frecuencia de la calibración, el método de calibración, el criterio de éxito y la documentación necesaria.

Debe haber una indicación visible de cuándo fue la última calibración del equipo y cuándo le toca la próxima. Esto es para reducir el riesgo que genera información falsa debido al uso de equipo descalibrado.

Los resultados de las calibraciones debieran ser registrados para cada pieza del equipo, mostrando fecha de calibración, lecturas obtenidas en función del criterio de éxito, cualquier ajuste realizado, y la firma de la persona que hizo la calibración. Si los registros de la calibración son accesibles y revisados regularmente antes de que el equipo se use, no se requerirán rótulos de calibración.

Todas las variables de los procesos de medición del equipo, como los termómetros, manómetros, celdas de carga o medidores de flujo, deben ser rutinariamente calibrados, y los resultados de calibración, junto con cualquier acción correctiva realizada, deben ser registrados. Todas las balanzas debieran tener los límites de pesos máximos y mínimos registrados y visibles.

Las calibraciones deben ser realizadas a una temperatura normal de operación para evitar introducir una tendencia debido a la expansión o contracción dentro del sistema. Para revisar la linealidad, la calibración debe ser también realizada sobre el rango a ser medido. La documentación debe mostrar los resultados en todos los puntos en que fue probado.

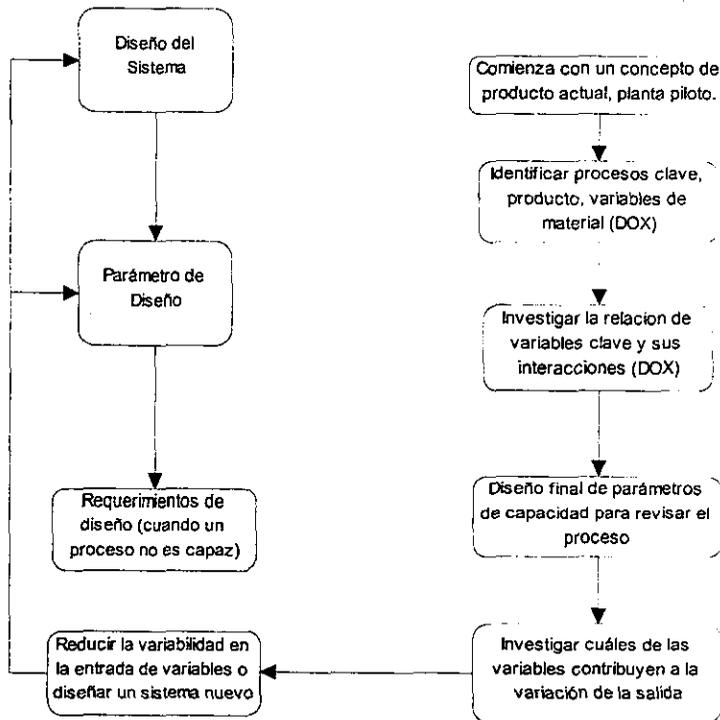
Los pesos y medidas usadas para la calibración deben ser sacadas de los estándares gubernamentales oficiales. Normalmente, un grupo de pesos y medidas será certificado para uso en la calibración. Este grupo de certificados deben ser manejados y guardados en lugar de que no puedan ser dañados y retengan sus características iniciales.

Revisiones de rutina para medir los equipo deben llevarse a cabo para verificar que la calibración es aún válida. Estas revisiones deben ser hechas usando estándares secundarios que han sido evitados durante el proceso completo de calibración.

### *9.2.3 Establecimiento de Puntos de Centro.*

El armado apropiado del equipo es crucial para su operación eficiente. El establecimiento de puntos de centro es el proceso por el cual las condiciones ideales de operación son determinadas y documentadas en cada proceso para alcanzar los atributos deseables del producto terminado. De esta forma, el equipo puede ser rápida y fácilmente armado para diferentes procesos.

Para las operaciones de fabricación, el establecimiento de puntos de centro es a menudo realizado siguiendo las técnicas de diseño de experimentos (DOX). Las pruebas determinarán a cuál de las variables de los procesos claves afectará las características del producto seleccionado. El siguiente diagrama muestra los conceptos básicos.



## **9.3 Operación de Fabricación**

### **9.3.1 Limpieza de la Línea**

Antes de comenzar la producción, todos los elementos no asociados con el proceso deben ser sacados del área de trabajo. Estos elementos incluyen:

- Materiales de operaciones de fabricación anteriores
- Herramientas de mantenimiento y químicos
- Soluciones de limpieza y desinfección
- Equipos móviles superficiales
- Material de desecho y basura

### **9.3.2 Materiales**

Para productos regulados, cualquier cantidad pequeña de materias primas debiera ser guardada en envases limpios, secos y de tamaño adecuado. Estos envases deben ser etiquetados con el:

- Nombre del material y número de control
- Número de lote del producto para el cual será usado el material
- Cantidad dispensada

- Iniciales de la persona que dispensó los materiales

Para las drogas, la cantidad, estado de aprobado y etiquetado de los materiales dispensados debe ser revisada y documentada por una segunda persona.

Para los productos más regulados, todos los materiales dispensados, envases de los graneles, y recipientes de manufactura en uso deben ser etiquetados o identificados con el producto que está siendo procesado, su número de lote y su estado de aprobado. Este etiquetado debe también indicar el estado de la fabricación. Cuando son usados sistemas de control computarizados, el estado del etiquetado puede ser electrónico pero el contenedor debe aun ser identificado por su contenido.

Para todos los productos, el agregar los materiales y premezclas debe ser registrado en la documentación del proceso. Todos los componentes o ajustes en la fórmula deben constar de los materiales listados en el documento de fórmula maestra. El número de lote del material y la cantidad añadida deben ser registrados en la documentación del proceso. Para las drogas, la cantidad agregada del material a un lote debe ser verificada por una segunda persona.

### *9.3.3 Procedimientos Escritos que calcen con la Práctica Actual*

Todo el personal debe seguir los procedimientos de operación definidos y autorizados para cada etapa del proceso de manufactura. La fabricación del producto debe seguir la tarjeta de fórmula y las instrucciones de fabricación otorgadas por desarrollo de productos, y los registros del proceso maestro desarrollados y autorizados por producción y aseguramiento de calidad dentro de la planta. Toda la documentación de manufactura debe ser derivada de los documentos maestros, revisada y autorizada por el departamento de aseguramiento de calidad antes de su uso.

### *9.3.4 Manejo de Desviaciones en el Procedimiento*

Debe haber un procedimiento documentado que especifique las acciones que deben tomarse si hay cualquier desviación dentro del proceso de manufactura o si el producto no cumple con su especificación. Para negocios regulados, el procedimiento debe incluir el requerimiento de una investigación documentada de la causa de la desviación y un reporte con la acción correctiva realizada. El procedimiento debe también requerir que aseguramiento de calidad revise todas las desviaciones, y en conjunto con desarrollo de productos, aprueben la disposición final del producto.

### **9.3.5 Muestreo**

Las muestras dentro del proceso y del producto a granel debieran ser tomadas en envases limpios y sanitizados. Ellos debieran ser etiquetados con el nombre del producto, número de lote, iniciales de muestreador y la fecha en la que se tomó. Los planes y técnicas de muestreo deben estar diseñadas para asegurar que las muestras son representativas del producto que se muestrea.

Para productos regulados, se deben guardar muestras retenidas del producto final a granel. Estas muestras deben ser guardadas en un ambiente controlado y deben ser mantenidas por un año después de la fecha de vencimiento del producto o tres años después del embarque de las últimas cajas del lote, cualquiera sea mayor, a menos que los requerimientos regulatorios especifiquen un periodo de retención diferente. Las muestras retenidas deben ser lo suficientemente grandes para al menos realizar dos análisis completos.

### **9.3.6 Rendimiento**

Para las drogas o muchos otros productos regulados, el rendimiento final de cada lote de producción debe ser registrado y revisado en contra del factor de utilización esperado teóricamente de cada fórmula. Los límites de una variación aceptada de rendimiento deben ser establecidos en base a información de operación histórica. Este rango debe raramente ser mayor que el +/- 2%.

En el caso que haya una variación significativa, el lote debiera estar en cuarentena inmediatamente hasta que la causa de la discrepancia haya sido investigada y documentada. Cualquier producto con el cual el lote podría haber sido mezclado o procesado debe también estar en cuarentena. La documentación debe incluir la causa de la discrepancia, las acciones correctivas tomadas, la disposición final del producto y los fundamentos para la decisión.

Aseguramiento de calidad debe revisar y aprobar todas las investigaciones de las desviaciones y determinar las últimas disposiciones del producto.

## **9.4 Materiales Incidentales**

### **9.4.1 Lubricantes de Grado Alimenticio**

Para productos regulados, cualquier lubricante que pudiera introducirse en el producto a través de agujeros, goteras o chorreos deben ser grado alimenticio. Los lubricantes de grado alimenticio están normalmente basados en materiales vegetales o de silicón. Cuando se usan lubricantes de grado alimenticio para otros propósitos, éstos deben ser claramente distinguidos para prevenir un uso accidental en el lugar equivocado. Algunas plantas utilizan etiquetas brillantes de colores para distinguir los distintos tipos de lubricantes.

#### **9.4.2 Materiales para Limpieza**

Cualquier material de limpieza usado en las áreas de producción debe estar aprobado a través de un sistema de limpieza química del lugar, el cual debe ser compatible con el equipo o superficies a ser limpiadas, debe ser seguro en el uso, y no debe interactuar con el producto.

#### **9.4.3 Almacenaje Controlado y Aislado**

Los ayudantes de procesos, lubricantes y materiales de limpieza deben estar apropiadamente aislados y guardados bajo las condiciones requeridas. Esto es para minimizar las posibilidades de mezcla y uso accidental, y para prevenir la contaminación con cualquier derrame de otro material.

### **9.5 Reciclaje dentro del Proceso**

Algunos procesos continuos de manufactura generan cantidades de producto, que provocan material excedente (recortes). Debe haber procedimientos escritos definiendo el porcentaje de exceso de material que puede ser reciclado en la producción. Esta cantidad debe ser determinada para cada proceso.

El material que se pretende reciclar debe ser manejado de una forma que mantenga su limpieza y libre de contaminación. Si el material no es usado aun inmediatamente, las condiciones de almacenaje y tiempos deben estar estrictamente definidas. El seguimiento de un lote debe ser mantenido a través del proceso de reciclaje.

En los procesos que se maneje reciclaje, deben establecerse sistemas para asegurar que el exceso de material siempre se use en el producto o variante correctos.

### **9.6 Mezcla y Reproceso**

#### **9.6.1 Aprobación requerida de aseguramiento de calidad y Desarrollo de Productos**

El producto puede ser reprocesado, mezclado y recuperado siempre que el material sea adecuado para el reproceso y no contenga ingredientes, como preservativos, sabores y perfumes, los cuales puedan ser degradados o inactivados por procesos posteriores. El producto resultante debe cumplir con la especificación original, cualquier reproceso debe estar concurrentemente validado y estas operaciones deben ser completamente documentadas y aprobadas por aseguramiento de calidad y desarrollo de producto antes del inicio.

Para algunos productos pueden permitirse recuperar el producto del envase primario. Esto es sólo aplicable para:

- Productos que no sean drogas
- Productos no susceptibles a contaminación microbiológica
- Situaciones dónde el seguimiento del lote puede mantenerse
- Situaciones dónde el producto no será contaminado por los materiales de empaque durante el proceso de vaciado

#### **9.6.2 Procedimiento Específico para cada Situación**

Ya que el reproceso de materiales o productos fuera de la especificación sería una rara situación, se espera que un procedimiento específico sea escrito y debidamente aprobado cada vez. El seguimiento de lote debe ser mantenido.

Si el proceso regularmente genera un producto fuera de la especificación, sería necesario reexaminar ya sea las especificaciones de la producción o el proceso de producción. No es aceptable tener un proceso de producción que rutinariamente genera un producto fuera de las especificaciones. Estas situaciones requerirán de una cercana cooperación entre la planta y desarrollo de productos.

### **9.7 Consideraciones Ambientales**

#### **9.7.1 Temperatura, Humedad y Sistemas de Control de Polvos**

Algunos de nuestros productos requieren condiciones ambientales especiales para un adecuado procesamiento. Las condiciones requeridas deben estar establecidas como parte del proceso de desarrollo de productos y durante las OE's. Los sistemas de control deben estar operados correctamente y mantenidos para asegurar que estas condiciones estarán siempre presentes.

El manejo de materiales en polvo requiere de sistemas de control adecuados para prevenir la contaminación cruzada con otras operaciones. Debe tenerse cuidado al vaciar los materiales en polvo a los tanques de proceso para prevenir nubes de polvo. Si fuera necesario, debe ser instalado un equipo de extracción.

#### **9.7.2 Limpieza Apropiaada**

La apariencia total de una operación dice mucho acerca de la forma en que ella realiza y acerca de su probable calidad y confiabilidad.

Las áreas de manufactura deben mantenerse limpias, aseadas y libres de desorden. Los tambores vacíos y bolsas de ingredientes debieran ser removidos del área de operación lo más rápido posible, y deben ser guardados limpios en un área restringida. Los derrames deben limpiarse inmediatamente y ser eliminados de una forma ambientalmente correcta.

Los utensilios deben ser guardados dónde sean fácilmente alcanzados por el operador del proceso pero a una distancia segura del equipo de operación. Si el mismo utensilio es usado para varios materiales, éste debe ser limpiado entre cada uso y sanitizado si fuera necesario.

### **9.7.3 Almacenaje del equipo auxiliar**

Los tanques móviles, las cargas, los baldes, y otros equipos pequeños deben ser apropiadamente limpiados y guardados lejos de la operación principal de producción y cubiertos e incluidos en los programas rutinarios de mantenimiento. Cualquier elemento guardado debe ser limpiado antes del uso y sanitizado si fuera necesario.

## **9.8 Cómo Evaluar Procesos**

Los métodos sugeridos para controlar los procesos de fabricación incluyen:

1. Observar visualmente durante el recorrido las áreas de fabricación de la planta
2. Revisión completa del nivel estándar de higiene y limpieza:
  - Revisar que todo el equipo esté claramente identificado y su estado pueda ser fácilmente reconocido, incluyendo bombas, tanques de premezcla y mezcladores auxiliares.
  - Buscar el estado de etiquetado de los materiales. Asegurarse que la identificación, cantidad y estado del material o producto esté claramente indicado.
  - Revisar que todas las otras etiquetas sean removidas o borradas del material y sus contenedores.
  - Para productos regulados, revise cómo está distribuido el material. Observe los procedimientos de distribución y los envases usados, el etiquetado de los envases, el almacenaje y aislamiento de los materiales predistribuidos.
  - Revise el estándar de cumplimiento de la documentación en uso. Asegúrese que la documentación es consistente con el estado de fabricación y que la limpieza y sanitización está registrada. Los registros de lotes deben ser completados paso a paso durante el proceso de producción, no hecho sólo una vez al comienzo o final del lote.
  - Revise el estándar y efectividad de los procedimientos de limpieza de la línea
  - Revise que todos los resultados fuera de especificaciones estén indicados e investigados y el resultado de ésta es documentado.

Busque la aprobación de aseguramiento de calidad para el uso de material fuera de la especificación.

3. Revise los procesos y procedimientos usados para el establecimiento de puntos de centro del equipo de manufactura para asegurar que el proceso está completamente documentado y aprobado.
4. Si hubiera suficiente tiempo disponible, siga la fabricación y empaque de un producto desde el comienzo hasta el fin. Observe las prácticas de trabajo y compárelas con las operaciones requeridas. Debe tenerse cuidado de no interferir con el proceso de fabricación y por lo tanto influenciar los resultados.

### **9.9 Aprendiendo de Otros**

La falla al calibrar un equipo ha resultado en incidentes de calidad significativos involucrando la sobredosis de ingredientes activos y preservativos debido a que las balanzas estaban calibradas incorrectamente. También, la falta de calibración de los termómetros ha dado como resultado hacer un producto a 94°C que debiera haber sido procesado entre los 72 y 75°C. Un proceso de fabricación continuo dependió de la gran cantidad de células pegadas al tanque de la mezcla. Cuando se controló, la sensibilidad de las células era mayor que el peso de alguno de los componentes menores, incluyendo el conservador, y era imposible decir si todos los ingredientes habían sido añadidos.

Un accidente potencialmente serio ocurrió en una planta de alimentos cuando se le dijo a un técnico que limpiara un tanque con grasa hidrogenada. El revisó el registro del tanque en la oficina de producción para ver el número del tanque que debía limpiar, luego salió al área donde estaban los tanques, el técnico comenzó a sacar el tapón de grasa congelada que cubría la entrada. El primer golpe de su cincel produjo el desparramo de un fluido caliente indicando que aún quedaba material en el tanque. El pudo dejar el terraplén justo antes que 30 toneladas de grasa caliente llenara el área. La investigación del incidente mostró una inadecuada identificación y estado de etiquetado de los tanques como primera causa. Era imposible decir desde una inspección externa del tanque qué material había dentro y cuánto quedaba. A pesar que no hubo ningún daño, tomó una semana sacar la grasa sólida del lugar donde estaban antes que las operaciones pudieran recomenzar.

## 10 Operaciones de Empaque

La calidad de la operación de empaque es el factor principal para determinar la impresión inicial del consumidor sobre los productos en los estantes. Si un producto tiene una pobre apariencia, muchos consumidores escogerán otra marca. Un producto y un diseño de empaque efectivos, junto con un desempeño superior, llevarán a mejores ventas y mayor satisfacción del consumidor.

Las operaciones de empaque toman producto a granel y materiales de empaque aprobados y los convierten en producto terminado listo para ser llevado al comercio. En algunos casos, puede haber una etapa de empaque adicional, en la que el producto empacado es etiquetado, o puesto en dispensores.

Buen Diseño + Buen Desempeño = Consumidor Satisfecho

### 10.1 Personal

#### *10.1.1 Personal Adecuado*

Todas las operaciones deben tener al personal adecuado, de tal forma que la gente tenga el tiempo suficiente como para desarrollar sus tareas en la forma correcta. Se sabe que los errores ocurren cuando las operaciones están faltas de personal o están operando con personal poco entrenado. Es necesaria una planificación cuidadosa para asegurar que un personal bien calificado está disponible para reemplazar en caso de vacaciones o enfermedad.

Si se espera que los operadores realicen muchas tareas al mismo tiempo, puede haber confusión entre los procesos. Esto podría llevar a errores que pueden no ser detectados durante las revisiones en la línea.

#### *10.1.2 Higiene*

Los empleados deben comprender los requerimientos de higiene durante toda la operación. Antes de comenzar el trabajo, todos los empleados deben estar informados de sus responsabilidades de higiene personal. Una buena higiene en el lugar de trabajo es tan importante como una buena higiene en casa.

Las buenas prácticas de higiene también incluyen la necesidad de que los empleados informen cualquier herida, infección o enfermedad, ya que puede ser un peligro para ellos mismos, para el producto o para el consumidor.

Dónde sea necesario, todo el personal que trabaja o ingresa a las áreas de manufactura debe usar ropa protectora apropiada, por ejemplo: delantales limpios, guantes, y cubiertas para la cabeza y barba dónde el producto se encuentre expuesto. Se debe proporcionar ropa protectora suficiente para permitir un cambio en forma regular. Los uniformes no deben ser usados fuera de la instalación ni llevados a casa.

## **10.2 Equipo**

### **10.2.1 Identificación**

Las líneas de empaque se identificarán, normalmente, con el número de la línea. Todo equipo móvil debe ser identificado y los registros de las líneas deben indicar si cualquier equipo móvil fue usado. Si se puede hacer un producto en más de una línea, el código del producto debe incluir una referencia de la línea usada. El equipo usado debe ser registrado en la documentación de producción.

### **10.2.2 Calibración**

Todos los equipos de medición deben ser calibrados. Debe haber un procedimiento escrito que especifique el equipo que va a ser calibrado, la frecuencia de la calibración, el criterio de éxito, y la documentación necesaria.

Debe haber una indicación visible de la última vez que el equipo fue calibrado y de cuando se supone le corresponde la recalibración, esto es para reducir el riesgo de generar información falsa al usar equipo no calibrado. Los resultados de las calibraciones deberían estar registrados para cada parte del equipo, indicando la fecha de la calibración, las lecturas obtenidas en función del criterio de éxito, cualquier ajuste realizado y la firma de la persona que hizo las calibraciones. Si las bitácoras de calibración son de fácil acceso y regularmente revisadas antes de usar el equipo, no se necesitarían etiquetas de calibración.

Todo el equipo que mide variables, por ejemplo: termómetros, manómetros, pesas, celdas de carga o medidores de flujo deben ser calibrados en forma rutinaria, y los resultados de esta calibración, junto con cualquier acción correctiva tomada, deben ser registrados. Todas las balanzas deberían tener los límites de pesos máximos y mínimos registrados y visibles.

La calibración debe ser realizada a la temperatura normal de operación para evitar introducir desviaciones debido a expansiones o contracciones dentro del sistema.

Para verificar linealidad, la calibración también debe ser conducida en el rango completo de medidores o pesas, no sólo en los extremos alto y bajo de sus rangos o sólo en el rango en que va a ser medido. La documentación debe mostrar los resultados en todos los puntos en que fue probado el equipo.

Debe estar claramente definido que los pesos y medidas usados para la calibración cumplen con los estándares oficiales del gobierno. Normalmente, un conjunto de pesos y medidas será certificado para su uso en la calibración.

Estos conjuntos certificados deben ser manejados y almacenados de tal forma, que no puedan ser dañados y mantengan sus características originales.

Se deberían llevar a cabo verificaciones de rutina de medición para verificar que la calibración se mantiene válida. Estas pueden ser realizadas usando estándares secundarios que han sido revisados durante todo el proceso de calibración.

### *10.2.3 Líneas de Centros*

La puesta en marcha del equipo es crucial para su operación eficiente. Las líneas de centros es el proceso mediante el cual, las fijaciones ideales para la máquina son determinadas y documentadas para cada operación y paquete. De esta forma, el equipo puede ser puesto en marcha rápida y fácilmente para producir paquetes de calidad.

Las fijaciones de líneas de centros debieran estar documentadas en una bitácora, que se mantenga en la línea para su uso rápido durante los cambios.

## **10.3 Operaciones de Empaque**

### *10.3.1 Limpieza de la Línea*

Antes de comenzar la producción, todos los artículos no asociados con el producto que va a ser empacado deben ser retirados de las líneas. Estos artículos incluyen:

- Materiales del producto anterior
- Mantenimiento de herramientas y químicos
- Soluciones de limpieza y desinfectantes
- Equipo móvil superfluo
- Material de desecho y basura

### **10.3.2 Materiales**

Productos similares, empaques o etiquetas, deben ser separados físicamente durante la operación de empaque para reducir la posibilidad de mezcla. Cada operación en la línea de empaque debe exhibir, en forma notoria, el nombre y número de lote del producto que está siendo empacado.

Todo material de empaque llevado a una línea, debe ser revisado comparándolo con el estándar de empaque para asegurar que se están usando sólo los materiales necesarios para ese producto. Las revisiones regulares a la línea deben verificar que los materiales que se están usando son los correctos. Debe haber un procedimiento escrito que especifique las acciones a tomar si se detecta algún producto mal etiquetado en la línea.

Para productos de droga y otros productos regulados, se deben mantener registros de la cantidad de producto a granel que se suministró, de los materiales impresos, de las etiquetas surtidas y de producto terminado producido, para permitir conciliaciones efectivas.

Para productos que usan etiquetas en rollo, es importante monitorear el empalme del rollo. La identidad del material debe ser verificada después de cada empalme para estar seguros que la persona que pone las etiquetas no ha empalmado en la etiqueta incorrecta.

### **10.3.3 La Práctica Real Concuerda con los Procedimientos Escritos**

Todo el personal debe seguir procedimientos operativos definidos y autorizados para la operación de empaque. Las operaciones de empaque deben seguir los estándares de empaque o los registros de dirección de empaque emitidos por desarrollo de productos o empaque técnico, específicamente para cada producto. Aseguramiento de calidad de la planta debe revisar y aprobar el estándar, este estándar incluirá una descripción completa de todos los componentes necesarios para completar el empaque final. Además, incluirá requerimientos de códigos, y de todos los parámetros de control, por ejemplo: pesos de llenado, temperaturas de llenado, presiones requeridas, torques de las tapas, tensiones de las bobinas, y fijaciones a la máquina, si es necesario.

### **10.3.4 Manejo de las Desviaciones al Procedimiento**

Debe haber un procedimiento documentado que especifique las acciones que se van a tomar si existe cualquier desviación del proceso de empaque requerido o si el producto no cumple con la especificación. Para la mayoría de los productos regulados, el procedimiento debe incluir un requerimiento para una investigación documentada en la causa de la desviación y un reporte de la acción correctiva tomada.

El procedimiento debe, también, requerir que aseguramiento de calidad revise todas las desviaciones y, junto con desarrollo de productos, apruebe la disposición final del producto.

#### *10.3.5 Muestreo y Revisiones de Calidad en la Línea*

El estándar de empaque especificará cuáles son las revisiones de línea necesarias y la frecuencia esperada. Dichas revisiones deben ser realizadas con la periodicidad adecuada para brindar la confianza de que toda la corrida de producción satisface los requerimientos. El resultado de estas revisiones debe ser documentado. Estos registros se convertirán en parte de la documentación del lote requerida para productos regulados.

Las evaluaciones de calidad en la línea deben basarse en criterios definidos y aprobados. Debería haber un sistema de graduación de cuatro niveles, basado en los estándares pertinentes al consumidor.

- El grado A, se define como "satisface el diseño de empaque"
- El grado B, contiene defectos menores
- El grado C, tiene defectos notorios para la mayoría de los consumidores
- El grado D, tiene defectos que serían obvios para cualquiera

Es necesario que las plantas y desarrollo de productos se pongan de acuerdo en la escala de graduación para cada atributo.

Se deben realizar revisiones al peso del llenado, junto con todos los requerimientos regulatorios de los mercados que se pretenden. Probablemente, dichas regulaciones especificarán la variación permitida del peso marcado y del número de muestras requeridas para cada revisión.

El producto retirado de la línea para revisiones debe ser devuelto a ésta y empacado, ya que el contenedor no ha sido abierto o dañado en forma alguna.

#### *10.3.6 Programa de Retención de Muestras*

Para productos regulados, se deben retener muestras de producto terminado. Dichas muestras deben ser marcadas con la fecha y la hora y almacenadas en un medio ambiente controlado.

Se deben retener hasta un año después de la fecha de la expiración del producto o tres años después del embarque de las últimas cajas hechas en el mismo lote, el periodo que sea más largo, a menos que los requerimientos locales especifiquen un periodo de retención distinto. La cantidad de muestras retenidas debe ser la necesaria para poder realizar dos análisis completos.

### **10.3.7 Conciliación**

Las regulaciones para drogas requieren la conciliación del uso de etiquetas al final de cada operación de empaque. Los requisitos de conciliación varían, dependiendo del tipo de producto. Por ejemplo, las drogas de prescripción deben ajustarse a una etiqueta, mientras que las drogas que no necesitan prescripción deben mantenerse dentro de un rango de +/- 1% o del apropiado, basándose en el rendimiento real de la línea.

Esta conciliación se calcula del número de etiquetas emitidas para la línea, menos las etiquetas devueltas para guardar, menos las etiquetas dañadas o desechadas, menos el número de unidades producidas.

## **10.4 Codificación del Lote y Fecha de Expiración**

### **10.4.1 Sistema de Codificación Consistente**

Debe existir un procedimiento escrito que especifique la fecha del código o el sistema de código de lotes que se va a usar y el lugar en el que se va a poner el código en cada producto. Sistemas de numeración consecutiva para los lotes o uno basado en la "fecha Juliana" para códigos, es lo aceptado en este caso. Se debe incluir un distintivo que nos ayude a identificar en qué planta se hizo y en qué línea se empacó.

Si el producto es manufacturado en una sola localidad, el identificador de planta no sería necesario. Se puede elegir cualquier sistema, pero el que se elija debe ser seguido fielmente.

Los materiales de empaque precodificados y las etiquetas deben ser cuidadosamente controlados para asegurar que los materiales corresponden al número de lote del producto que está siendo empacado. Cualquier material dejado de lado debe ser destruido inmediatamente después que se termina la corrida de producción.

Para proteger la integridad de este sistema, es importante monitorear al impresor para asegurar que están separando cada número de lote y que los materiales precodificados no son mezclados cuando se reciben en la instalación. Existiría el mismo requerimiento si la impresión se hiciera fuera de la línea, en la planta.

Para asegurar nuestra capacidad para rastrear productos, desde que salen los materiales al consumidor, el código de lote o el código de fecha, que aparecen en el producto deben ser usados en toda documentación importante.

Esto incluiría la producción de lotes y los registros de control, los registros de la línea de empaque y los registros de distribución.

#### *10.4.2 Legibilidad y Ubicación*

Las fechas de los códigos deberían ser puestas en el producto en un lugar, y con un tamaño de impresión y tipo de letra que pudieran ser encontrados y leídos fácilmente por el consumidor. El diseño del empaque debería incluir un espacio designado para la codificación, de tal forma que los códigos no sean puestos sobre el texto del empaque. El diseño y la ubicación de la codificación deberían estar definidos en un procedimiento escrito que incluiría una traducción de la fecha del código. La calidad y ubicación de la impresión deberían ser verificados regularmente en la línea, para asegurar que las fechas de los códigos se mantienen legibles y no están impresas sobre el texto del empaque. Parte de la revisión de la línea de empaque debiera ser verificar que las fechas correctas de los códigos están en el empaque, en todo momento.

Las fechas de los códigos deberían ser aplicadas de forma que, para el consumidor sea difícil o imposible, eliminarlas. La codificación debiera estar en el principal contenedor de productos o en su etiqueta, si la etiqueta no puede ser retirada fácilmente. La codificación en las tapas no se acepta, debido a que las tapas pueden ser intercambiadas.

#### *10.4.3 Unión de los Empaques Primario y Secundario*

Para facilitar el seguimiento en caso de una situación de devolución, los códigos de los lotes también deben ser colocados en el empaque primario del consumidor - la botella, el tubo, la tableta, la cápsula o en el envase de dispensador, etc.- Si el producto tiene un envase secundario que podría estar presente en el estante del comercio también debe tener un código visible.

Si el contenedor está en un envase de dispensador y la codificación en el empaque primario es visible, no es necesario codificar la tarjeta del dispensador.

Dónde hay dos o más productos en una unidad, el envase unitario debe ser codificado con todos los números de lote individual o se le debe asignar un número de código único que pueda ser rastreado, hasta los lotes originales a través de la documentación.

También es necesario tener códigos de lote en los contenedores de embarque para que los lotes de productos puedan ser rastreados en el sistema de distribución. Para los productos que requieren una fecha de expiración, debiera ser visible en los mismos componentes del empaque, al igual que el código del lote.

## **10.5 Materiales Adicionales**

Para productos regulados, cualquier lubricante que pudiera entrar al producto a través de grietas, goteras o derrames debe ser de "grado alimenticio". Los lubricantes de grado alimenticio son, normalmente, materiales basados en vegetales o silicona. Dónde se usan lubricantes sin grado alimenticio es para propósitos que no estén en contacto con el producto, los dos grados deben ser fáciles de distinguir para evitar uso accidental en el lugar equivocado. Se recomienda usar etiquetas engomadas de colores brillantes para distinguir entre grados alimenticios y no alimenticios.

Cualquier material de limpieza usado en las áreas de empaque debe ser aprobado mediante el sistema de aprobación química de la instalación, éstos deben ser compatibles con el equipo o las superficies a limpiar, deben ser de uso seguro, y no deben interactuar con el producto.

Ayudas para el procesamiento, lubricantes y materiales de limpieza deben ser aislados en la forma que corresponde y almacenados bajo las condiciones requeridas, esto es para minimizar la posibilidad de mezclas y uso para el que no están destinados y para evitar la contaminación de otros materiales a través de derrames.

## **10.6 Procedimientos de Reproceso**

El producto puede ser reempacado o reprocesado si el empaque primario no está abierto y no está dañado. El producto resultante debe cumplir con todas las especificaciones originales. La operación de reproceso debiera estar completamente documentada por aseguramiento de calidad y desarrollo de productos antes del comienzo.

Las operaciones de reempaque son aquellas operaciones que intentan recobrar o hacer utilizable los empaques fuera de la especificación o modificar el producto existente para un mercado. Estas son situaciones únicas e incluyen correcciones de rutina en la línea durante la operación inicial de empaque. Este reproceso debiera incluir el etiquetado, empaque, puesta de engomados y correcciones de código derivadas de este proceso.

Debido a que el reproceso de empaques debiera ser un suceso no común, se espera que un procedimiento específico sea escrito y aprobado cada vez. Debe mantenerse el seguimiento del lote.

Si el proceso genera regularmente empaque fuera de la especificación, debiera ser necesario examinar nuevamente las especificaciones del producto o el proceso de empaque. No es aceptable tener un proceso que rutinariamente genere productos fuera de la especificación, estas situaciones requerirán una cooperación conjunta entre la planta productora y desarrollo de productos.

### **10.7 Consideraciones Ambientales**

Algunos de los productos requieren condiciones especiales de medio ambiente. Ejemplos incluyen control de humedad, control de polvos o refrigeración.

Las condiciones requeridas debieran ser establecidas como parte del proceso de desarrollo y verificación durante las pruebas de línea. Los sistemas de control deben ser apropiadamente operados y mantenidos para asegurar que estas condiciones estén siempre presentes.

El manejo de materiales en polvo requiere de sistemas de control de polvo adecuados para prevenir la contaminación cruzada con otras operaciones. Debe tenerse cuidado con el manejo de materiales en polvo para prevenir niveles de polvo, si fuera necesario, debería ser instalado un equipo de extracción de polvos.

La apariencia total de una operación dice mucho de la forma en que ella realiza y acerca de su probable calidad y confiabilidad.

Las áreas de empaque deben mantenerse limpias, aseadas y libres de desorden. Los tambores vacíos, rieles y envases de materiales de empaque debieran ser removidos del área de operación lo más rápido posible. Los derrames deben limpiarse inmediatamente y eliminados de una forma ambientalmente correcta.

Los utensilios deben ser guardados dónde sean fácilmente alcanzados por el operador del proceso pero a una distancia segura del equipo de operación. Si el mismo utensilio es usado para varios materiales, éste debe ser limpiado entre cada uso y sanitizado si fuera necesario.

Los tanques móviles, las cargas, los baldes y otros equipos pequeños deben ser apropiadamente limpiados y guardados lejos de la operación principal de producción. Ellos deben ser cubiertos e incluidos en los programas rutinarios de mantenimiento. Cualquier elemento guardado debe ser lavado antes del uso y sanitizado si fuera necesario.

## **10.8 Cómo Evaluar las Operaciones de Empaque**

Los métodos sugeridos para evaluar el empaque incluyen:

1. Inspección visual durante la visita a la planta en las áreas de empaque:
  - Revisar el nivel y estándar global de higiene, mantenimiento y aseo.
  - Revisar que todas las líneas estén claramente identificadas.
  - Buscar las etiquetas que identifiquen los materiales. Para productos regulados, el estado de estos materiales debe estar claramente indicado
  - Revisar que todas las etiquetas anteriores sean removidas o tachadas de los envases reusables.
  - Para productos regulados, revisar cómo los materiales impresos son despachados, preparados y controlados.
  - Revisar el estándar y efectividad de los procedimientos de limpieza de la línea.
  - Revisar el estándar de desarrollo de la documentación en uso. Asegúrese de que la documentación incluye limpieza de línea, toda sanitización requerida, revisiones de línea, conciliaciones requeridas, y revisión de identificación de materiales
2. Revise el código de empaque:
  - Revise la producción actual en la línea de empaque para un código apropiado y legible
  - Revise el producto en las tiendas, revisando la presencia de algún código de lote legible. Use este lote para hacer un seguimiento para atrás, a través de los registros de embarque, a los materiales de arranque.
3. Estudie los procedimientos de empaque:
  - Revise que existen procedimientos autorizados para la preparación de documentación de línea y que éstos cumplen con los requerimientos señalados en el estándar de empaque.
  - Revise que éstos especifiquen solamente el uso de los materiales de empaque muestreados y aprobados y que los procedimientos establezcan los requerimientos aprobados.
  - Revise que existan procedimientos para controlar el reproceso de empaques y que eso sólo se puede hacer con la aprobación de aseguramiento de calidad.
  - Cuando sea aplicable revise que la conciliación es conducida y registrada al final de la corrida de empaque y que todas las desviaciones fuera de los límites establecidos, son investigadas.
4. Revise la documentación de empaque para los productos seleccionados para asegurar que la documentación es representativa del estándar normal:

- Revise que el número de línea esté escrito en los registros, para productos regulados, revise que el número del lote del material a granel esté registrado.
  - Revise que todos los resultados fuera de la especificación estén indicados e investigados y que los resultados estén documentados.
  - Para productos regulados, revise que haya un resumen de todos los resultados de las pruebas, junto con la revisión final de aseguramiento de calidad de la operación de empaque y la documentación anterior a la liberación del producto.
5. Revise los procesos y procedimientos usados para el establecimiento de líneas de centro de empaque para asegurar que el proceso esté completamente documentado y aprobado.
  6. Si hay suficiente tiempo disponible, siga la fabricación y el empaque de una producto de inicio a fin. Observe las prácticas de trabajo y compárelas con las operaciones requeridas. Se debe tener cuidado de no interferir con el proceso de fabricación y por lo tanto influenciar los resultados de la auditoría.

### **10.9 Aprendiendo de Otros**

Un ejemplo de la mala limpieza en la línea ocurrió en una planta que estaba empacando botes de producto. Debido a una falla en la envasadora de cartón, un considerable número de botes fueron llenados y sacados de la línea para ser empacados más tarde. Sin embargo, la envasadora no fue reparada hasta que la producción estuvo completa. En ese momento, la línea había sido cambiada para un diferente producto. Debido a que no había revisiones de limpieza, los restos del primer producto no fueron removidos, y como los botes eran similares, ellos fueron envueltos en el empaque erróneo.

Este producto fue luego distribuido, y el error fue solamente descubierto debido a un número de reclamos de consumidores. La investigación posterior usando la documentación del lote reveló el error. Esto no es solamente un ejemplo de una mala limpieza de la línea, sino que también señala el muestreo inefectivo en línea, análisis y reconciliación de lote que no detectaron el error.

En otra planta, se descubrió que cada vez que el etiquetador comenzaba, una etiqueta era aplicada sin el código de la fecha. La práctica normal en la línea era revisar las primeras botellas. El fechador de código estaba justo arriba del etiquetador, por lo que antes que el etiquetador se apagara, ya habían sido codificadas varias etiquetas. Cuando el etiquetador recomenzaba, el fechador de código perdía el código para la primera etiqueta. Esto significó que la etiqueta que no

tenía el código estaba en realidad varias botellas atrás y por lo tanto no fue captado por el procedimiento de chequeo de la línea.

En otro caso, el proceso normal de la planta no permitió una clara separación de las partidas de producto a granel a medida que iba siendo empacado. Ellos iban a cambiar el código de lote en el envase, aproximadamente, cuando ellos pensaban que debían estar ya empacando el nuevo lote de granel.

Cómo se puede suponer, hubo un problema con uno de los lotes, pero la planta no fue capaz de determinar con certeza cuáles códigos de lote de producto empacado estaban involucrados. El resultado fue que ellos tuvieron que mandar retomar 8 lotes de producto para estar seguros que habían capturado el lote malo. Esto muestra la importancia de mantener una separación distintiva de los lotes.

## 11 Almacenamiento y Manejo de Producto Terminado

Junto con los considerables esfuerzos de inversión en la manufactura y empaque de productos de acuerdo a estándares definidos, es esencial mantener esta calidad a través de operaciones de almacenamiento y distribución apropiadas. Operaciones de almacenamiento, manejo y distribución, que son incorrectamente desempeñadas, pueden disminuir significativamente la calidad total del producto. Operaciones de almacenamiento y distribución funcionando bien, asegurarían que la calidad del producto que recibirá el consumidor es idéntica a la producida en la fabricación y empaque.

Las operaciones de almacenamiento y distribución hacen una significativa contribución a la satisfacción del consumidor. Esto es medido por las órdenes embarcadas completas, correctas, a tiempo y correctamente facturadas.

**Producto de Calidad + Distribución de Calidad = Negocio Sano**

### **11.1 Almacenamiento y Manejo**

#### *11.1.1 Separación de productos*

Para productos farmacéuticos y otros productos regulados, deben ser almacenados en un área separada los productos en cuarentena hasta su aprobación para la venta. En aquellas instalaciones que tienen un sistema computarizado validado para el control del estado del producto y su ubicación, una separación física, no es un requerimiento absoluto. Los productos no pueden ser cambiados del estado de cuarentena sin la aprobación de aseguramiento de calidad.

Los productos farmacéuticos que están clasificados como sustancias controladas, requieren un control muy estricto a través de un sistema de almacenamiento y distribución. Esto incluye áreas de almacenamiento bajo llave, con acceso controlado y entrega de productos, sólo por personas autorizadas. Controles rigurosos, deben ser implementados, cada vez que haya productos fuera de especificaciones que hayan sido rechazados. Los productos regulados requieren un área diseñada para tener separado cada tipo de producto. Idealmente los productos rechazados en otras categorías deben ser aislados.

#### *11.1.2 Control de Daño*

El producto terminado puede ser dañado de muchas maneras. Estos daños pueden ser eliminados con procedimientos apropiados y seguimiento riguroso de ellos.

- Programas de entrenamiento para conductores y otro personal de bodega.
- Estantes intactos y limpios.
- Barreras protectoras alrededor de los estantes
- Tarimas correctamente apiladas en los estantes.
- Productos sobre tarimas
- Pasillos correctamente demarcados y localizados
- Las tarimas no pueden estar húmedas, sucias o dañadas
- Tarimas perfectamente ajustadas
- Use esquineros sobre las tarimas
- Evite paletizar en bloques, use tarimas de embarque, defina la altura de las tarimas y paletice en bloques estabilizados.
- Mantener el ancho correcto de los pasillos
- Mantener limpias las correas y las unidades formadas
- Ajustar apropiadamente la película que afirma la carga
- Use cuñas durante el transporte
- Localizar adecuadamente los rociadores para evitar daños accidentales
- Equipos apropiados para el manejo de materiales

En la eventualidad de que el producto sea dañado, después de que todo ha sido implementado adecuadamente, el inventario dañado debe ser inmediatamente aislado para prevenir contaminación a otros y limpiar cualquier derrame rápidamente. El producto dañado debe ser inspeccionado para determinar su disposición. Es esencial que cada operación de almacenaje conozca los requerimientos regulatorios de manejo de productos dañados. Por ejemplo: los productos no regulados pueden ser generalmente reempacados al consumidor si su empaque primario no está dañado, pero si son productos farmacéuticos no todos pueden ser recuperados.

#### *11.1.3 Operación y Mantenimiento de Equipos*

Todos los equipos usados en operaciones de almacenamiento y distribución deben estar limpios, operativos y apropiadamente mantenidos para asegurar la confiabilidad de su desempeño. Esto incluye traspaleas, formadores de unidades, embaladores con películas, máquinas para limpiar pisos, muelles nivelables y selladoras.

Todos los técnicos y operadores deben estar entrenados y calificados y los procedimientos de operación y mantenimiento deben estar documentados, aprobados y revisados, regularmente.

Las áreas de mantenimiento de equipos y las estaciones de carga de baterías deben estar separadas de las áreas de almacenamiento de producto. Estas áreas deben ser mantenidas limpias y ordenadas para prevenir la suciedad y desperdicio desde los camiones que entran a la bodega.

#### **11.1.4 Control Ambiental**

Las condiciones ambientales de cualquier almacenaje deben ser establecidas con prioridad para ser usadas como áreas de almacenaje de producto terminado. Cambios estacionales y variaciones dentro de la bodega deben ser considerados y establecidos los requerimientos de control. Si las condiciones ambientales no están de acuerdo con los requerimientos de almacenamiento de productos, se deben instalar y validar sistemas de control ambiental.

La operación de los sistemas de control ambiental para productos que son sensibles a la alta o baja temperatura o humedad deben ser continuamente monitoreados, documentados y se deben tomar acciones correctivas, si se requiere. Es necesario establecer ambientes separados en las bodegas para proveer las condiciones de almacenamiento requeridos por los productos sensibles.

Los procedimientos del lugar deben establecer acciones específicas que deben ser tomadas en eventualidades de condiciones climáticas extremas o falla del sistema de control ambiental.

Cuando el producto requiere condiciones especiales de almacenamiento, estas condiciones deben ser mantenidas durante el transporte, también. Esto puede requerir de camiones con calefacción o refrigeración.

### **11.2 Manejo de Reenvasado**

#### **11.2.1 Procedimiento Establecido**

El reenvasado es definido como el acondicionamiento del producto dañado cuando el empaque primario es abierto o dañado. En algunos lugares, se le llama comúnmente reempaque. El reenvasado es aceptado para todo tipo de producto, excepto para productos farmacéuticos. Para esos productos dónde el reempacado es permitido, se debe documentar con el procedimiento establecido dicha operación.

Por el riesgo de perder el control de la calidad, los reenvasados deben ser hechos en plantas de la compañía o con contratistas específicamente calificados, en conjunto con las operaciones de producción de la planta, quienes deben proveer estándares para materiales y ejecución. Todo el personal que trabaje en el área de reenvasado, debe ser entrenado para entender todos los aspectos de aseguramiento de calidad de su trabajo.

Estos procedimientos deben incluir los requerimientos para la inspección final de calidad, antes de que el producto sea incorporado al inventario. Los productos regulados requieren una liberación de aseguramiento de calidad.

Ninguna operación de reenvasado puede ser hecha sin los estándares escritos y aprobados que correspondan para cada presentación. Este estándar debe describir el empaque, los materiales, los códigos y la calidad del material requerido. Para cada operación deben ser escritos los estándares con las instrucciones, detallando todas las acciones que deben ser hechas.

La cantidad de producto, que pasa a través de un reenvasado debe ser monitoreada. Si hay una gran cantidad para reenvasar, esto es un indicador que el control de daños es insuficiente o que hay un problema de calidad en otra área que debe ser localizado.

#### *11.2.2 Condiciones Adecuadas*

Las instalaciones de reenvasado deben ser diseñadas para que el producto pueda ser manejado. Para todos los productos es necesario diseñar un área de reenvasado separada del área de almacenamiento. Esta instalación debe estar diseñada de manera tal que facilite la limpieza y minimice los errores.

Los espacios deben ser suficientes para controlar apropiadamente los materiales de empaque y los productos. Los productos que esperan ser reenvasados deben ser almacenados en áreas cerradas, separadas de la operación de reenvasado. Si se necesita reenvasar más producto de una forma simultánea, el área debe ser suficiente para proporcionar una separación adecuada, tanto de las operaciones, como de los materiales.

#### *11.2.3 Manejo del Seguimiento a los Lotes*

Para productos regulados, el seguimiento a los lotes debe mantenerse durante cualquier proceso de reenvasado. El lote original debe ser mantenido en el nuevo empaque o caja. Debido a que la integridad del lote debe ser mantenida, no se deben mezclar lotes distintos en una misma caja. Si los lotes son mezclados, se deben llevar controles estrictos para asegurar que, si es necesario, los lotes pueden ser recuperados. Los códigos usados en la caja deben incluir el código original, más los datos del producto que ha sido reenvasado. Frecuentemente se le pone una letra "R" al final del código.

Para los productos regulados, la documentación original de producción deberá ser actualizada para incluir los detalles de la operación de reenvasado, la inspección de calidad y la liberación.

#### *11.2.4 Control de Materiales*

Todos los materiales que van a ser usados en una operación de reempacado, deben ser revisados con los estándares de empaque para asegurar que el material correcto está siendo usado en la operación de reenvase.

Para productos regulados esta inspección debe ser documentada e incluida en la documentación de reenvaso. Dónde la operación de reenvasado involucra impresión de nuevas etiquetas para las cajas, se debe revisar el contenido y precisión de estas etiquetas.

Un buen control de material es necesario para que se despeje la línea antes de comenzar cualquier operación de reenvasado, sólo los materiales aprobados deben estar presentes en el área de trabajo. Para productos regulados el despeje de la línea debe ser documentado.

### **11.3 Productos Devueltos del Comercio**

#### ***11.3.1 Control de Productos***

Ya que algunos productos terminados son devueltos por nuestros clientes, debe existir un procedimiento implementado que defina cómo deben ser recibidos, cómo serán guardados para su evaluación, bajo qué condiciones deben ser retrabajados, y si deben volver al inventario. El producto devuelto debe estar físicamente separado de los otros inventarios, y deberá haber un registro de productos devueltos. Cualquier producto que ha sido devuelto a inventario debe ser embarcado antes que la existencia de la bodega.

Para productos regulados, deberán haber procedimientos establecidos para la liberación por aseguramiento de calidad, antes de que puedan ingresar al inventario para ser embarcados.

Para productos farmacéuticos se hace necesario documentar todos los productos devueltos. Este registro debe incluir el nombre del producto, el número de lote, de dónde fue devuelto y la razón de la devolución, el producto debe dejarse en cuarentena inmediatamente al ser recibido, para una posterior revisión y determinación de su disposición por aseguramiento de calidad. En algunos lugares los productos farmacéuticos que están fuera de control de la compañía por más de tres días, son destruidos al volver.

#### ***11.3.2 Disposición y Liberación***

Todo producto que vuelve deberá ser inspeccionado por personal calificado para asegurar que es adecuado que vuelva al inventario. Esta inspección debe ser hecha con estándares definidos y los resultados de dicha inspección deben quedar registrados.

Sólo versiones en tamaños vigentes y en cajas completas y sin daños podrán ser devueltos al inventario. Cualquier producto que no cumpla con los criterios de éxito debe ser reenvasado o destruido. Toda destrucción de producto debe ser hecha de acuerdo a los procedimientos escritos, y debe ser supervisada por una persona de la compañía o certificada por un contratista aprobado.

Para productos regulados, los resultados de la inspección del producto deben ser revisados por aseguramiento de calidad, o por una persona entrenada y calificada para desempeñar funciones de aseguramiento de calidad, antes de liberar el producto.

#### **11.3.3 Seguimiento del Lote**

El rastreo del lote de todo producto devuelto del comercio deberá mantenerse. Se requieren registros de distribución al día para mostrar que el producto fue devuelto y cuál fue su disposición.

### **11.4 Saneamiento**

La apariencia general de las áreas de almacenamiento debe ser ordenada y limpia. La filosofía debe ser "Un lugar para cada cosa y cada cosa en su lugar". Las mismas buenas prácticas de manufactura y estándares de orden y limpieza usados en producción deben ser aplicados en las áreas de almacenamiento.

Debido a largos periodos de almacenamiento, es más probable la posibilidad de infestación de plagas en las bodegas. El programa de control de plagas para las bodegas, deberá incluir medidas preventivas específicas diseñadas para minimizar la entrada y proliferación de plagas en los materiales almacenados. Se debe mantener un registro de control de plagas.

Debido al gran número de portones, se requieren medidas específicas para evitar la entrada de insectos, pájaros, roedores y otras plagas.

Deberá haber un procedimiento escrito que especifique los requerimientos de inspección para los camiones antes que se despache cualquier producto para el mercado.

La inspección debe incluir una revisión de infestación de plagas, nivel de limpieza, humedad y seguridad. Vehículos insatisfactorios no deben ser usados. Para productos regulados estas inspecciones deben ser documentadas.

### **11.5 Control de Inventario**

El lugar debe tener un sistema de administración de inventario que proporcione un buen control del estado del producto y del orden en el que se debe embarcar. Deberá haber un procedimiento escrito para rastrear la ubicación del producto almacenado, por marca, número de lote, versión y código.

Este sistema debe ser manual o computarizado. La integridad del sistema debe ser periódicamente evaluada en términos de confiabilidad y precisión.

El sistema de rotación de existencias debe asegurar que el producto más antiguo aprobado se embarque primero. Este sistema debe estar en línea con los procedimientos y debidamente incluido en el movimiento de existencias dentro de la bodega, lo devuelto del comercio y las operaciones de reenvasado. Todo el personal debe estar debidamente entrenado y calificado para el uso del sistema PEPS. Se deben tener registros claros de la existencia (inventario), con los detalles y ubicación para asegurar que las cantidades más pequeñas de inventario no se han perdido.

En algunas circunstancias se necesita de los embarques UEPS (último en entrar, primero en salir). Esto normalmente ocurre sólo durante el embarque de productos farmacéuticos con periodos cortos de expiración y largo tiempo de tránsito. En estos casos, se debe tener un procedimiento escrito para un estricto seguimiento y control de los embarques.

Debe existir un sistema establecido que asegure que un producto con fecha de expiración próxima no sea embarcado. Normalmente, un producto no deberá ser embarcado con menos de seis meses de vida útil restante. Se debe además considerar otros requerimientos con respecto a las regulaciones locales que puedan imponer otras restricciones. En aquellos productos que no tienen fecha de expiración, se debe establecer una guía a seguir para determinar cuánto tiempo puede el producto estar almacenado, antes de ser embarcado.

### **11.6 Cómo Evaluar el Almacenamiento y Manejo de Producto Terminado**

Los métodos sugeridos para evaluar el almacenaje y manejo del producto terminado incluyen:

1. Observación visual, durante el recorrido a la planta, en el área de almacenaje
  - Revise que todo el producto esté limpio y sin dañado
  - Revise que exista luz y ventilación suficiente en las áreas
  - Revise que todo el producto esté lejos del suelo.

- Revise que no exista producto rechazado en las áreas normales de almacenaje
  - Revise el estándar general de mantenimiento y limpieza de la planta
  - Busque evidencias de infestación o signos de plaga
  - Revise que existan áreas segregadas para el producto devuelto a la planta, operaciones de reclamo y producto terminado rechazado
2. Revise los siguientes registros
    - Inspección y disposición de producto dañado
    - Operaciones de reenvasado
    - Retorno de marcas
    - Control de plagas
    - Inspecciones de transportes
    - Control del medio ambiente
    - Limpieza
  3. Observe el proceso de carga de transportes para verificar que sigan los procedimientos, incluyendo la inspección, el proceso de toma de órdenes y documentación.
  4. Seleccione un número de registros de distribución para asegurar que el producto está siendo embarcado en un orden PEPS. Revise que no exista producto más antiguo en la bodega, que el que ha sido embarcado.
  5. Verifique la presencia de fechas de expiración (vencimiento) y que estas fechas sean lo suficientemente extensas como para permitir que el producto sea distribuido, vendido en los almacenes, y consumido antes de que el producto expire.

### **11.7 Aprendiendo de Otros**

Una planta identificó un número de unidades del producto contaminadas con bacterias y el producto fue inmediatamente rechazado. A pesar de esto, los sistemas de rechazo que se utilizaban dentro de la planta, no eran lo suficientemente fuertes para aislar el material rechazado, y el producto fue lanzado al mercado. Esto dio como resultado el retiro del producto. Cuando el producto fue devuelto a planta siguiendo el procedimiento de retiro, los sistemas nuevamente fallaron y una vez más, el producto retirado fue nuevamente lanzado al mercado. Esto señala la importancia de la segregación física y el aislamiento del inventario retirado.

## 12 Controles de Laboratorio

Las operaciones de los profesionales del laboratorio son críticas para el control exitoso de la producción. Los laboratorios deben tener instalaciones adecuadas, instrumentación, métodos analíticos, procedimientos, registros y personal competente y calificado para realizar los análisis requeridos que aseguren la confianza en la calidad del producto.

Los métodos analíticos deben ser probadamente precisos, exactos y lo suficientemente sensitivos para medir las variables y atributos de materiales y productos, como lo especifica el departamento de desarrollo de producto.

El desarrollo y validación de los métodos analíticos usados en el laboratorio son también responsabilidad del departamento de desarrollo de producto. El laboratorio deberá tener suficiente espacio para permitir separación efectiva de los análisis, el equipo analítico y el laboratorio microbiológico dónde sea apropiado.

**Personal de Calidad + Métodos de Calidad = Control de Calidad**

### 12.1 Equipo

Antes de la aprobación para usarse, todo equipo de laboratorio debe ser calificado vía el proceso CI/CO como está delineado en el capítulo 16. Debido a que muchos instrumentos de laboratorio son sensibles a cambios ambientales debe tomarse particular cuidado durante el diseño del edificio, el procedimiento de instalación y el proceso de calificación de la instalación.

La calificación del equipo es responsabilidad de cada laboratorio y deberá ser delineado en un protocolo documentado. Los cambios a la especificación de los equipos requerirá volver a calificarlo antes del uso.

Todos los instrumentos de laboratorio y medición deben ser calibrados contra el estándar definido y en la frecuencia específica, como está definido en el capítulo 9 y en el procedimiento escrito. La fecha de calibración y el nombre de la persona que hace la calibración deben ser marcados en el equipo, junto con la fecha en que tiene que hacerse la próxima calibración del mismo. En el caso de instrumentos pequeños como termómetros, esta información será usualmente documentada en un libro de registro.

El equipo descalibrado o equipo con calibración vencida no debe ser usado bajo ninguna circunstancia para el control y análisis de materiales o productos.

A todo equipo de laboratorio se le debe hacer mantenimiento de acuerdo a la especificación del fabricante. Reparaciones y mantenimiento deben ser llevados a cabo sólo por el personal entrenado y calificado, todos los repuestos deben ser del mismo estándar y funcionamiento que la especificación original.

Debe haber también libros de registro para cada repuesto del equipo mostrando el mantenimiento, reparación y reemplazos, fechas de calibración, resultados y personas responsables.

## **12.2 Métodos y Procedimientos**

Todos los métodos de laboratorio deben ser validados, incluyendo cualquier proceso computarizado. Estas validaciones serán hechas en desarrollo de productos, y la planta debiera tener copia del reporte resumido de esta validación. Métodos compendiados no requieren validación si son usados para análisis específicos y seguidos exactamente. Si fueran usados para otros objetivos o modificados, deben seguir los procesos de validación.

Los laboratorios de planta son requeridos para conducir una verificación formal del método, para establecer evidencia documentada de que la planta es capaz de lograr resultados consistentes con aquellos obtenidos en desarrollo de producto. La planta debiera tener un procedimiento establecido, detallando cómo deben ser realizadas las verificaciones para asegurar la exactitud y precisión de los métodos.

El proceso de verificación para métodos analíticos en los laboratorios de planta es esencialmente una validación corta. El método es repetido varias veces por el mismo analista usando el mismo equipo y materiales. Para que el método sea aceptable, la desviación estándar entre los resultados debe coincidir con el dado por la información de validación. Este proceso deberá ser repetido con diferentes analistas y equipos según sea necesario. Mayores detalles pueden ser encontrados en el capítulo 4.

Las copias aprobadas de todos los métodos analíticos aplicables y procedimientos deben estar disponibles para ser leídos en el laboratorio. Es importante que el analista siga los métodos aprobados y documentados y no trate de hacer el trabajo de memoria. Los métodos debieran ser traducidos al lenguaje local para su fácil uso, y debiera hacerse una revisión para asegurarse que la traducción es exacta.

Todos los analistas deben ser entrenados y calificados en los requerimientos relevantes de buenas prácticas de manufactura y en las pruebas específicas y equipos requeridos.

Copias de todos los métodos deben ser mantenidas por desarrollo de productos y enviadas a la planta con la tarjeta de fórmula y el reporte de validación apropiado. Los métodos reemplazados deben ser archivados para mantener el rastro de los análisis a través del tiempo de un producto relevante.

### **12.3 Evaluación Sensitiva**

La prueba sensitiva es la evaluación semisubjetiva de parámetros como el color, olor, o textura en relación a estándares aprobados y emitidos por desarrollo de producto. El grado de subjetividad se reduce usando un panel de personal entrenado. Toda prueba sensitiva debiera ser descrita en un procedimiento escrito y aprobado.

Las muestras y soluciones estándar deben estar claramente identificadas con la fecha de preparación, fecha de vencimiento y autorización para el uso.

Los estándares sensitivos deben ser guardados bajo condiciones apropiadas para minimizar la degradación, revisados y reemplazados de acuerdo a un calendario definido y documentado. Se debe tener cuidado en el manejo y uso de estos estándares para reducir el riesgo de contaminación y daño.

Ejemplos de condiciones ideales de almacenaje son:

- Perfumes en botellas de vidrio ámbar con espacio mínimo y fuertemente cerrado
- Las muestras deben guardarse refrigeradas y permitir equilibrarse a la temperatura especificada en el método antes de abrir y usar
- Los estándares de color deben ser protegidos de la luz y daño en la superficie por erosión.

#### ***12.3.1 Panelistas Calificados***

Debe haber un proceso de selección diseñado que evalúe la sensibilidad del individuo para el parámetro que será analizado. Por ejemplo, para los pánels de olor, a los panelistas se les pide que distingan entre un rango de notas de diferente perfume y que identifiquen una selección de estas notas en una mezcla. Para pánels de color, todos los panelistas deben ser sometidos a una prueba de ceguera por diferencia de color.

Todos los miembros del panel de evaluación sensitiva deben ser físicamente capaces de comportarse como se espera durante el panel. Por ejemplo, panelistas de olor con resfriados o congestión nasal deben ser excluidos.

Todos los panelistas deben ser sometidos a un entrenamiento documentado y proceso de calificación que debiera ser diseñado para asegurar que los panelistas son capaces de evaluar una muestra y recomendar una acción correctiva, si se necesitare.

### *12.3.2 Requerimientos Especiales de Edificio*

Todas las pruebas sensitivas deben ser realizadas en un área físicamente segregada, libre de tintas, olores y otras impresiones sensitivamente conflictivas. Puede ser necesario establecer un área con flujos de aire controlados y filtrados, así como también equivalentes a luz de día y con esquema de color no invasivo.

Los estándares de perfume no deben ser guardados en la misma habitación que la usada para la prueba del panel. Para toda prueba sensitiva, sólo debe ser realizada una prueba en el área el mismo tiempo. Todos los otros estándares y muestras deben ser removidos del área de prueba.

## **12.4 Reactivos Químicos y Medios**

### *12.4.1 Sistema de Estandarización de Reactivos*

Todos los reactivos y soluciones estándares deben ser ensayados para determinar la verdadera concentración del material activo contenido. Los químicos usados para pruebas de ensayo deben tener la pureza apropiada para asegurar la exactitud requerida del método de prueba sin interferencia de impurezas. El grado requerido de pureza debe ser especificado en el método y sólo ese grado o uno mejor puede ser usado en el ensayo.

Los métodos de estandarización deben ser incluidos en el método de prueba o derivados del compendio aprobado. Los pesos de los reactivos, valores de titulación, cálculos y cualquier otra información deben ser registrados. La concentración real del estándar, fecha de preparación, fecha de vencimiento, referencia a la fecha de ensayo y la firma del analista deben ser registrados en la etiqueta del contenedor.

Para productos de droga, debe dársele especial atención a la selección, limpieza y preparación del vaso de vidrio usado para hacer las soluciones estándares. La limpieza y guardado de todos los vasos de vidrio y el equipo deben ser controlados por procedimientos escritos.

#### *12.4.2 Control de Vencimiento*

Todos los reactivos, químicos y medios deben tener fecha de vencimiento definida, claramente indicada en cada envase. No debe usarse ningún material fuera de su fecha de vencimiento. La determinación y control de fechas de vencimiento debieran ser definidas en un procedimiento escrito y hacerse chequeos regulares para asegurar que no se está usando material vencido.

Los reactivos y estándares deben ser usados en un orden PEPS y almacenados para evitar que el inventario se vea comprometido. Los químicos debieran ser comprados en tamaños estándar y en cantidades que reflejen la demanda de la operación. Por ejemplo, si un químico es usado en un promedio de 20g por mes, no es aconsejable comprarlo en lotes de un kilo ya que el almacenaje prolongado y las repetidas aperturas del envase pueden causar una degradación impredecible. Igualmente, las soluciones estándares no deben ser preparadas en cantidades mayores que las requeridas inmediatamente.

#### *12.4.3 Sistemas de Etiquetado*

Todos los químicos y medios del laboratorio deben ser etiquetados con identificación, concentración, datos de riesgo, fechas de vencimiento y para soluciones estándares la fecha de preparación, de estandarización y la identificación del analista. Las etiquetas deben ser indelebles y una para cada envase.

Todos los materiales deben ser positivamente identificados y etiquetados al tiempo de recepción o preparación. Debe haber un procedimiento escrito especificando lo siguiente:

- El formato y contenido de las etiquetas
- Revisiones visuales que deben ser realizadas antes del uso
- Químicos no identificados y medidos que no deben ser usados

#### *12.4.4 Condiciones de Almacenamiento*

Todos los reactivos del laboratorio debieran ser almacenados bajo condiciones que minimicen cualquier potencial degradación. Las condiciones requeridas deben ser identificadas antes de la recepción de los materiales, y debiera hacerse una previsión conveniente para el control ambiental o almacenamiento segregado. Para productos droga, las condiciones específicas de almacenamiento deben ser documentadas y controladas regularmente.

La disposición del área de almacenamiento debe facilitar la identificación y el control de los materiales. Los reactivos vencidos o fuera del estándar deben ser separados físicamente de los otros químicos y medios para así prevenir la posibilidad de una mezcla. Estos materiales deben ser apropiadamente dispuestos lo antes posible.

Debe haber revisiones regulares realizadas en todos los químicos, reactivos y medios almacenados para asegurar que no hay degradación y que todos los materiales son usados en correcto orden.

#### **12.4.5 Control de Medios Microbiológicos**

Para asegurar un desempeño efectivo, todo medio microbiológico debe ser controlado positivamente y negativamente antes de usarse, para probar que soportará el crecimiento de los organismos apropiados y que es estéril. Debe haber un procedimiento escrito especificando que:

- Las condiciones del autoclave son monitoreadas y registradas para cada lote de medio preparado
- El número de lote de proveedor es registrado
- La esterilidad de cada lote de medio preparado es revisada por incubación a las temperaturas requeridas
- El crecimiento potencial de cada medio es evaluado por inoculación con organismos apropiados e incubados a la temperatura especificada en el método de prueba
- Los organismos usados para control positivo son cepas definidas y son mantenidas bajo condiciones apropiadas
- Los resultados de todos los controles de medios son registrados
- Los lotes de medio preparado son etiquetados con su identificación, fecha de preparación, fecha apropiada de vencimiento y son guardados bajo condiciones adecuadas antes del uso
- Personal calificado debe estar disponible para la interpretación de los resultados

Todo medio que carezca, ya sea de revisión de esterilidad o de evaluación de crecimiento o que el funcionamiento del autoclave esté fuera de los parámetros especificados debe ser inmediatamente destruido.

Los lotes de medios usados en cualquier prueba deben ser indicados en los resultados de prueba para asegurar el seguimiento.

### **12.5 Mantenimiento de Registros y Documentación**

#### **12.5.1 Documentación Analítica**

Todas las pruebas en el laboratorio deben ser llevadas a cabo de acuerdo a métodos aprobados y validados. Para drogas, estos métodos están especificados en el registro de producto y deben ser estrictamente seguidos. No está permitido modificar los métodos indicados en el registro de drogas.

Todos los resultados de pruebas analíticas y microbiológicas deben ser documentados, junto con una referencia del método, cálculos relevantes, y la información original del equipo del laboratorio, tal como impresiones de pantalla. La información mínima registrada debe ser:

- El número de identificación de la muestra o nombre
- El número de lote y cuando sea apropiado, el fabricante o proveedor
- Referencia a las especificaciones y métodos relevantes
- Resultado de pruebas incluyendo observaciones, cálculos y una copia de cualquier certificado relevante de análisis
- Fechas de prueba
- Iniciales del analista y, si se requiere, la persona que verifica las pruebas y cálculos
- Identificación de piezas específicas del equipo usado
- Una clara declaración del estado del material o producto

Para drogas, los analistas de laboratorio deben anotar sus cálculos y resultados de pruebas en cuadernillos empastados con páginas prenumeradas.

Los datos deben ser registrados directamente en los cuadernillos y no a otro pedazo de papel para después transcribirlos en éstos. Cualquier error hecho en el cuadernillo debe ser rayado con una línea, la información correcta debe ser registrada a lo largo con una nota de porqué fue hecho el cambio, y la fecha e iniciales de la persona que realiza el cambio. El uso de corrector líquido no es permitido por que destruye el registro original.

Es una buena práctica hacer allí una verificación independiente de los cálculos y resultados por otro analista calificado. Para los productos regulados, esta verificación, junto con la revisión del cuadernillo por parte del supervisor, debe ser documentada.

#### *12.5.2 Seguimiento de Muestras y Fechas*

La identidad de las muestras debe ser documentada en los registros de prueba para asegurar el seguimiento. Esta información es crítica para la investigación de cualquier resultado fuera de la especificación o quejas de los consumidores.

Los resultados de todas las pruebas deben ser guardados de una forma que permita dirigir el análisis de los resultados. Esto es normalmente realizado usando un software apropiado para la manipulación de la información, que permita variaciones en la calidad para ser monitoreadas y tomar prontas acciones correctivas.

## **12.6 Sistema de Verificación y Medidas**

Debe haber un programa en movimiento para verificar la exactitud y precisión de la información obtenida por el laboratorio. Este es diferente a la prueba hecha para determinar la exactitud y precisión del método. Este programa en movimiento está diseñado para medir todas las fuentes de variación dentro del laboratorio incluyendo analistas, preparación de muestras, preparación de reactivos estándar y otros químicos.

La exactitud puede ser evaluada en una de estas tres formas: haciendo que cada analista pruebe una muestra de una composición conocida, probando muestras a las cuales han sido agregadas cantidades conocidas de analito, o comparando los resultados con un laboratorio experto. Estas revisiones deben ser llevadas a cabo regularmente para verificar la exactitud en movimiento de la información del laboratorio.

La precisión debe ser evaluada dándole a cada analista el mismo grupo de muestras para probar. De esta forma, cada muestra será probada por múltiples analistas. El grupo de muestras debe ser obtenido de diferentes corridas de producción. La información de cada muestra debe ser usada para calcular la desviación estándar de las medias, lo cual puede ser comparado con la especificación para evaluar si los análisis son o no lo suficientemente precisos.

Si los resultados de la verificación en movimiento indican que los analistas no son lo suficientemente exactos o precisos, entonces debe llevarse a cabo una investigación y una mejora. Los resultados de estas revisiones deben ser registrados.

## **12.7 Manejo de los Resultados Fuera de Especificaciones**

El laboratorio debe tener un procedimiento escrito para el manejo de resultados de análisis fuera de especificaciones. Las pruebas de laboratorio que se vuelven a hacer no deben ser usadas para invalidar un resultado fuera de especificación, a no ser que una investigación haya determinado que fueron causados por un error del analista.

Debe conducirse una revisión documentada paso por paso para un resultado sospechoso de una prueba de laboratorio. Esta revisión debe ser conducida por personal calificado y debe incluir lo siguiente:

- La seguridad de que antes del análisis, el procedimiento y la condición de muestra son apropiados

- Los registros del laboratorio original conteniendo los resultados fuera de especificación
- El procedimiento de prueba con los cálculos requeridos
- Una revisión del instrumento y equipo usado
- Los registros de calibración y calificación del equipo
- Registros de entrenamiento para el analista
- Reactivos usados y su estandarización
- Información histórica para el análisis

Para productos regulados, los resultados de la investigación deben ser revisados y aprobados por una segunda persona calificada antes de que se tome cualquier acción. La disposición final del producto y las razones para tal disposición deberán ser registradas.

Si la investigación anterior indica que el remuestreo es apropiado, el material será remuestreado estadísticamente. El análisis será realizado simultáneamente en el original y en la contra muestra, junto con una muestra de referencia para asegurar la validez del método. Todos los resultados de las pruebas serán consistentes antes de que el estado de los materiales sea determinado.

El análisis repetido es solamente apropiado cuando la investigación indica que un error del analista causó el resultado fuera de especificación o cuando la revisión está inconclusa.

## **12.8 Cómo Evaluar Controles de Laboratorio**

Los métodos sugeridos para evaluar controles de laboratorio incluyen:

1. Revisar los protocolos de calificación para equipo de laboratorio
2. Revisar que la calibración de todos los instrumentos esté al día y registrada
3. Buscar las calibraciones vencidas en los equipos en uso
4. Revisar los procedimientos de mantenimiento y una selección de los registros para asegurarse de que están completos y al día
5. Revisar las especificaciones actualmente aprobadas y los métodos que se están usando. Asegurarse que los métodos en uso coinciden con la copia maestra
6. Revisar una muestra de la validación y reportes de verificación. Para drogas, asegurarse de que los métodos y especificación coincidan con el registro del producto.
7. Revisar el procedimiento para la selección, entrenamiento y calificación de panelistas sensoriales. Asegurarse que la prueba

sensitiva es conducida en un área apropiada y que las muestras están guardadas correctamente.

8. Revisar que los reactivos estén estandarizados de acuerdo a métodos definidos, etiquetados correctamente y tengan la fecha de vencimiento.
9. Revisar que los estándares de referencia, los estándares y soluciones estén guardados apropiadamente. Asegurarse que los materiales que han expirado, estén separados físicamente
10. Revisar los procedimientos para el control de medios microbiológicos
11. Revise cómo los resultados de los análisis son guardados. Revise la tendencia de los análisis que se realizan y que las acciones correctivas apropiadas estén instituidas
12. Revise que esté funcionando un programa interno de exactitud y precisión y que sea seguido.

### **12.9 Aprendiendo de Otros**

Hubo un incidente no mucho tiempo atrás, que resultó en la recuperación de un jabón líquido para manos anti-microbiano debido a procedimientos impropios en el laboratorio. El problema fue identificado cuando un consumidor, quien usaba el producto con propósito microbiano, lo analizó para estar seguro que era efectivo. Encontró que estaba contaminado por microbios. Resultó que el contratista que hizo el producto había usado el medio incorrecto en su análisis microbiológico y así no detectó el problema. Este es un buen ejemplo de porqué es importante validar y verificar los métodos de laboratorio. Este también destaca la importancia de asegurar que los contratistas estén usando los métodos apropiados y han sido calificados por una organización de aseguramiento de calidad.

En Estados Unidos, la Food and Drug Administration llevó a Laboratorios Barr a la corte para obligarles a acatar las buenas prácticas de manufactura cuando eran incapaces de persuadir a la compañía a través de otros medios. Una de las mayores violaciones citadas por el juez involucró el manejo de resultados de pruebas fuera de especificaciones. La corte encontró que los procedimientos de la compañía eran totalmente inadecuados y no pudieron asegurarles a la FDA que sus productos eran seguros, puros y efectivos. La compañía fue obligada a recuperar un número importante de productos. Como resultado, de este ahora famoso caso, los procedimientos de laboratorio se hacen bajo un control cada vez más estricto, no sólo en Estados Unidos, sino también en la mayoría de los países.

## 13 Control de Proceso

Para lograr ser un negocio efectivo y competitivo que manufacture productos de calidad, debemos controlar el costo de la calidad a través de la operación. Debemos desarrollar productos que satisfagan los requerimientos de nuestros consumidores y procesos de manufactura que sean fuertes y simples de controlar.

Para asegurar el cumplimiento de este criterio, debemos identificar las características de los productos y los procesos que deben ser controlados. Estas características son los parámetros críticos de control. Si comenzamos con un producto bien diseñado, transferido correctamente a la planta, obtenemos los materiales correctos, los juntamos en cantidades correctas y los procesamos correctamente, obtendremos un producto de calidad que cumple con todos los objetivos.

En sistemas de procesos simples, los valores correctos y el establecimiento de parámetros pueden ser a menudo fácilmente identificados. Por ejemplo: el establecimiento de la temperatura para derretir un ingrediente. En procesos más complejos, con muchos parámetros, es difícil evaluar el efecto de una variable por separado. Las técnicas de análisis estadístico, como diseño de experimentos (DOX), ayudan a clarificar esta situación.

Una vez que los parámetros de control han sido identificados, lo óptimo en el establecimiento de objetivos debiera ser identificado por medio de la línea de centro. Se espera que estos elementos establecidos originen productos que cumplan con el objetivo. El control de procesos estadísticos (SPC) puede ser usado para asegurar que el proceso continúe funcionando según los elementos establecidos como meta.

**Prontitud de Producto + Buen Control de Proceso = Producto de Calidad**

### 13.1 Conceptos Generales

El control del proceso es la técnica usada para asegurar que un proceso de manufactura genera un producto que satisface las expectativas del consumidor y el propósito del diseño del producto.

La variable es una medida dentro de un rango de valores usando propiedades definidas y fundamentales como base de medición. Las variables normalmente debieran tener un objetivo que represente el valor que optimice la satisfacción del consumidor.

VARIABLE	MEDIDA DE ATRIBUTO
Peso de caja	Gramos
Temperatura de proceso	Grados centígrados
Tiempo Máximo	Minutos
Velocidad de Mezcla	Revoluciones por minuto

El atributo es una característica medida por una escala de grados, correcto o incorrecto. Por ejemplo: el grado de apariencia, color en especificación o no, pegado de la etiqueta correcto o incorrecto.

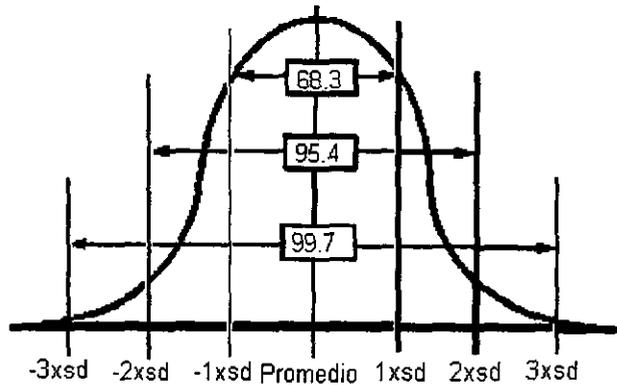
Objetivo es el valor óptimo por variable.

El producto objetivo es aquel cuyas medidas de calidad cumplen las metas especificadas por desarrollo de producto en la tarjeta de fórmula para cada atributo y variable.

Los parámetros objetivo son las condiciones de procesamiento que generarán producto cumpliendo con especificaciones objetivo, cuando se usan materiales que cumplen con sus especificaciones individuales.

Unas medidas de la distribución de los datos es el promedio ( $\bar{X}$ ) y la desviación estándar ( $\sigma$ ) la cual es determinada primero calculando la diferencia entre cada medida y el promedio de todas las medidas, estas diferencias son luego elevadas al cuadrado para corregir los valores negativos y se calcula la suma de los cuadrados; entonces la desviación estándar es la raíz cuadrada del promedio de la suma de los cuadrados.

Si se hacen suficientes mediciones de una variable al azar, éstas se encontrarán distribuidas igualmente a cada lado del valor promedio. Esto es conocido como distribución Gaussiana. Si la desviación estándar es calculada, se encontrará que el 99.7% de los valores se encuentran dentro de 3 veces la desviación estándar a cada lado del promedio.

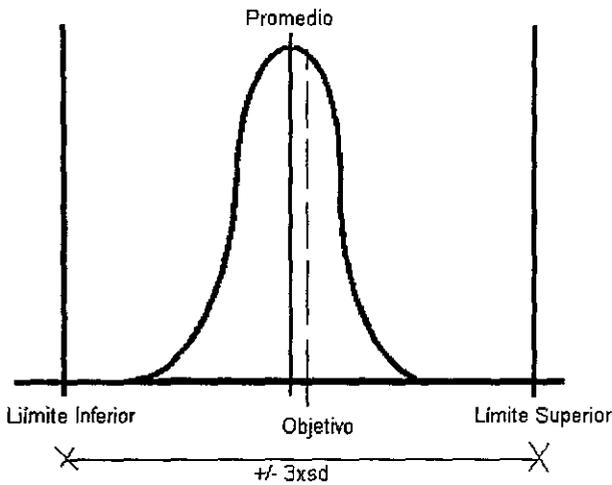


Este hecho nos permite calcular el rango de capacidad (RC), una medida de la variabilidad relativa a las especificaciones; que se calcula como seis desviaciones estándar de la información medida dividida por el valor generado de la sustracción del límite de especificación menor al límite de especificación mayor.

$$RC = (6 \cdot \sigma) / (LSE - LIE)$$

Una medida de la desviación de las mediciones con respecto del promedio es el objetivo Z que es calculado como el promedio menos el objetivo dividido por la desviación estándar.

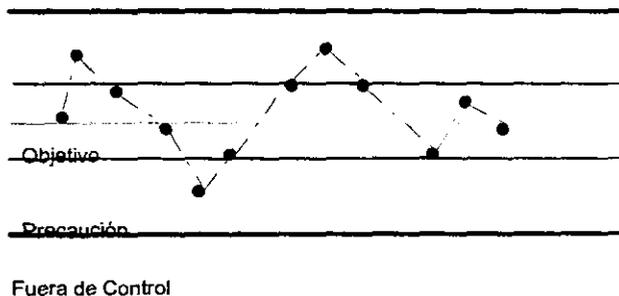
$$ObjZ = (Promedio - Objetivo) / \sigma$$



La línea de centro es el punto dentro del rango de operación para cada variable de proceso que consistentemente entrega producto en el objetivo. El establecimiento de líneas de centro se utiliza tanto en las líneas de empaque como en operaciones de proceso, especialmente en sistemas de control automático.

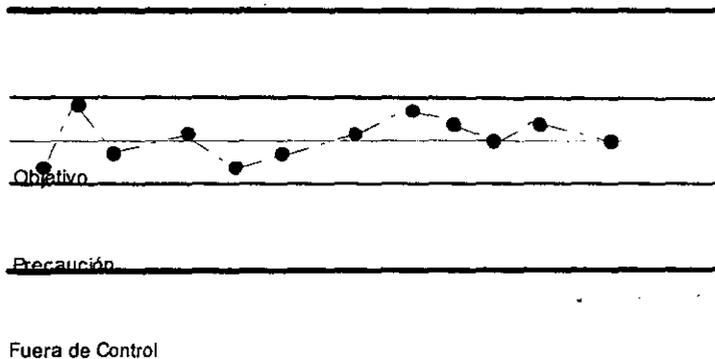
El control estadístico del proceso es una técnica sistemática para la representación gráfica de los valores observados y nos permite responder a cambios en los datos para mantener la conformidad de los parámetros del proceso con respecto a especificaciones previamente determinadas.

El control estadístico de calidad es una técnica sistemática para marcar y responder a los cambios en los datos para mantener un producto de calidad dentro de las especificaciones previamente determinadas.



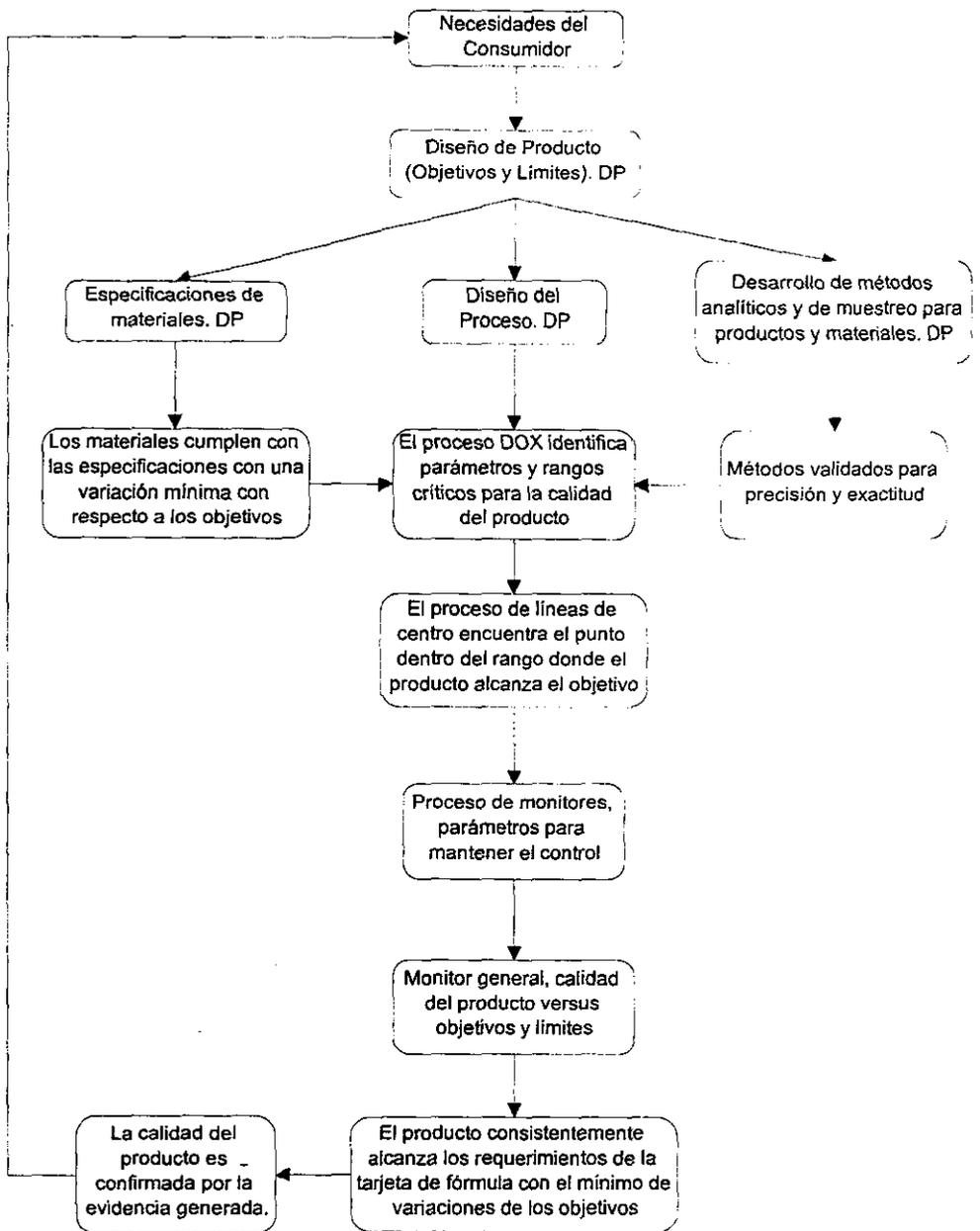
El esquema simplificado de una corrida, arriba mostrado, ilustra gráficamente las ideas presentadas anteriormente. Los puntos representan muestras tomadas de un proceso, dónde se puede observar la variación dentro de un grupo de estos puntos en un periodo; así como la variación del conjunto total de las observaciones. La variación mayor, como en varios turnos de operación, presenta variación dentro de la muestra y entre muestras.

La variación entre muestras es un resultado de la desviación, la falta de capacidad para establecer y mantener el proceso en el objetivo o línea de centro. La línea de centro ajustada al objetivo debe minimizar el componente turno a turno, como se ilustra en el diagrama más abajo. La variación en términos menores, dentro de una muestra, debe requerir una solución diferente, enfocándonos típicamente en las así llamadas fluctuaciones normales. Ambas soluciones reducen la variación y mejoran el alcance del objetivo.



El control de calidad usualmente se enfoca hacia la calidad de salida, mientras que el control de proceso se fija en el comportamiento dentro del proceso, calidad, o entrada de materiales para su control. Una mejora en el control del proceso usualmente mejora la calidad del resultado.

El diagrama siguiente muestra el diseño, los sistemas de control de proceso y la metodología para establecer una estrategia de control de proceso.



### **13.2 Estrategia de Control de Proceso**

Durante el manejo del producto, desarrollo de productos debiera proveer de la estrategia de control de proceso a la planta. Esta estrategia incluirá los parámetros de control de proceso críticos y proveerá una guía en las acciones apropiadas que deberán tomarse cuando existan desviaciones de la estrategia. El personal operativo debe ser entrenado para entender los parámetros, qué monitorear, cuándo y cómo investigar variaciones anormales.

Un buen control de proceso requiere de monitoreo regular de los parámetros de proceso, la información generada de este monitoreo debe ser registrada y analizada. Para la mayoría de los procesos, esto es mejor si se hace usando gráficas de control, creadas manualmente o usando algún software. El personal operativo debe ser entrenado en cómo controlar la información a través de las gráficas y responder apropiadamente.

Los planes de muestreo de información deben especificar la frecuencia de recopilación de información y la cantidad suficiente para detectar cualquier cambio en el proceso causado por fluctuaciones en materiales u otras variables significativas del sistema.

La información debiera ser recolectada usando técnicas que han sido comprobadas como suficientemente exactas y precisas. La variación de medida ha sido un gran contribuidor a la variabilidad en la información, esta información puede ser causada por el método mismo o por diferencias entre las personas al usar los métodos. Si un método ha sido apropiadamente validado, estas fuentes de variación deberían ser mínimas.

Las técnicas estadísticas existen para evaluar la contribución que hacen las medidas a toda la variabilidad.

### **13.3 Líneas de Centro y Control de Fórmulación**

Para fabricar un producto dentro de objetivo, el equipo debe ser establecido en condiciones apropiadas de operación. El diseño de experimentos (DOE) es una herramienta estadística que puede medir los efectos de muchas variables al mismo tiempo. El diseño de experimentos identifica el control de parámetros que producirá un producto deseado y los rangos para estos parámetros. Una experimentación adicional, usando las técnicas de líneas de centro, se necesita para identificar en qué rangos se encuentran los objetivos establecidos. El control estadístico de proceso y monitoreo necesitan estar preparados para lograr una variabilidad aceptable alrededor del objetivo.

Las condiciones de líneas de centro son establecidas usando la información generada durante la operación normal para determinar los elementos establecidos ideales del proceso que entreguen productos objetivo.

La mayoría de los procesos de manufactura son relativamente simples, pero a menudo ofrecen materiales complejos y sofisticados, en consecuencia, los materiales pueden tener un mayor impacto en la variabilidad de nuestros procesos y en los productos con que abastecemos a los clientes y consumidores. Es esencial que los proveedores de materiales controlen la variabilidad de sus materiales y el promedio especificado, de acuerdo con las especificaciones.

Los proveedores deben usar la técnica de control estadístico de proceso y control estadístico de calidad, y las medidas de calidad similares a las usadas por la planta. Este control también necesita abarcar los atributos del material como la apariencia del material de empaque.

Se necesita que esto sea seguido y monitoreado por los proveedores y por la planta como parte de un programa continuo y mutuo de reducción de defectos.

Las especificaciones del material deben incluir la maquinaria de planta y los requerimientos de proceso. Estas especificaciones están basadas normalmente en información proveniente de órdenes experimentales y pruebas de empaque en equipos de producción.

#### **13.4 Verificación de la Marcha de Sistemas de Control de Proceso Automáticos**

En los sistemas de manufactura que usan un proceso controlado electrónicamente, la estrategia de control y los diagramas lógicos deben estar plenamente documentados. Esto es requerido para asegurar que la lógica del proceso esté operando como se planeó, para facilitar la solución de problemas y para formar un entrenamiento básico para el personal de operaciones y mantenimiento.

Todos los cambios en la estrategia de control deben ser registrados y aprobados por personal calificado. Debiera haber un procedimiento escrito detallando el proceso para hacer cambios y quien debiera aprobarlos, esto asegura que los sistemas controlados computacionalmente se mantengan actuales e incluyan sistemas como los modelos de control de procesos, algoritmos de mezcla de material y programas de cálculos analíticos.

Normalmente, existe un equipo de control de cambio que tiene la responsabilidad de revisar todos los cambios propuestos para asegurarse que son apropiados y no comprometerán a otras partes de la operación.

Si ocurren cambios en la lógica o en un programa, las copias del programa anterior deben ser guardadas en un archivo maestro.

### **13.5 Control de Proceso de Lote**

Con el objeto de minimizar la variación de lote a lote, las instrucciones para hacer un lote deben especificar los elementos establecidos para todos los parámetros críticos del procesos para producir calidad. Cada vez que sea posible, los rangos deberán ser obviados cuando se especifiquen parámetros. Desarrollo de producto tiene la responsabilidad primera para establecer parámetros de proceso en colaboración con suministro de producto.

Las instrucciones de manufactura necesitan ser preparadas en una forma clara y precisa para eliminar la ambigüedad y minimizar la necesidad de la discreción del operador. Esto podría reducir la variación, especialmente entre el personal de operación entre turnos. Debe haber un sistema establecido para verificar que las instrucciones de manufactura sean seguidas en la operación diaria, para negocios regulados, la revisión forma parte de la liberación positiva del proceso.

Los operadores deben ser estimulados a identificar las anomalías en el proceso que pudieran crear variación, adicionalmente, es importante que el personal de operación esté involucrado en identificar formas en que puede ser mejorada la capacidad del proceso.

### **13.6 Cómo Evaluar el Control de Proceso**

Los métodos sugeridos para evaluar el control del proceso incluyen:

1. Revisión de la documentación reciente del manejo de producto, desde desarrollo de producto a la planta para asegurar que los parámetros del proceso han sido identificados y que el proceso entero es capaz de cumplir las especificaciones del producto
  - ¿Han sido establecidos los objetivos?
  - ¿Los valores medios cumplen con el objetivo?
  - ¿Existe evidencia de variación de turno a turno?
  - ¿Son los parámetros de control de proceso graficados?
  - ¿Existe evidencia de una mejora continua del proceso?

2. Revise que los proveedores de material sean capaces de cumplir con las especificaciones
  - ¿Está la información del proveedor siendo controlada por gráficos?
  - ¿Los resultados cumplen los requerimientos?
  - ¿Son los niveles de defecto aceptados relativos al proceso?
  - ¿Son los efectos de los niveles de defecto entendidos por la planta y por el proveedor?
  - ¿Está teniendo la planta revisiones regulares con proveedores para alcanzar un mejoramiento continuo?
3. Cuando evalúe al departamento de desarrollo de producto, revise los procedimientos de manejo de producto para transferir el producto a la planta
  - ¿Están los atributos y variables basados en las expectativas del consumidor?
  - ¿Existen bases científicas para los parámetros que han sido establecidos para atributos y variables?
  - ¿Ha participado desarrollo de producto en el establecimiento de líneas de centro?
  - ¿Ha trabajado desarrollo de producto conjuntamente con la planta para transferir procesos que son capaces de lograr objetivos?

### **13.7 Aprendiendo de Otros**

Existen muchos ejemplos de procesos de producción que no llegan a los objetivos de capacidad de los procesos. Sabemos que producimos mejores productos con menor variación cuando se hace un proceso "capaz".

Una planta ha estado fabricando producto que estaba un 25% fuera de límites, la introducción del control estadístico de procesos en la operación redujo el nivel de falta de calidad al 4% en seis meses.

## 14 Control y Liberación de Producto en Proceso y Terminado

Para asegurar que sólo productos de calidad se distribuyen a nuestros clientes, se debe establecer un buen control sobre los productos que se liberan, las prácticas de embarque, control de inventario y productos devueltos. Debe haber un sistema para asegurar que todos los productos que se liberan para ser embarcados cumplan con las especificaciones de productos terminados.

Los productos regulados requieren una liberación positiva realizada por personal de aseguramiento de calidad antes del embarque. Antes de que el producto pueda ser liberado, éste debe haber sido fabricado de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura y todas las regulaciones aplicables. Todo esto debe ser documentado y todos los registros deben mantenerse por cierto periodo de tiempo.

Para proteger tanto al consumidor como la reputación de la compañía, es importante ser capaz de rescatar los productos del cliente, si se identifica algún problema después de que el producto ha sido embarcado al mercado. Ya que en cualquier etapa de este proceso puede ocurrir un problema esencial que haya un completo rescate de cada lote de material de empaque, ingrediente y producto a granel. Asimismo, los registros de embarque y distribución deben ser mantenidos de una forma que permita un rescate rápido y eficiente de todo el inventario que tiene el cliente.

Nadie está autorizado a comprometer los objetivos establecidos de seguridad, pureza, eficacia, cumplimiento regulatorio, estabilidad y las necesidades del cliente.

**Calidad del producto + Buenos Controles = Consumidor Satisfecho**

### 14.1 Sistema de Liberación en el Proceso

Algunos productos requieren análisis en diferentes etapas del proceso para asegurar que los pasos críticos están completados correctamente antes de que el proceso continúe. Algunos ejemplos podrían ser:

- Granulación de tabletas
- Análisis de ingredientes molidos para un proceso posterior
- Análisis de concentrados de refrescos
- Liberación de material a granel para empaque

La liberación es la aprobación de los elementos y componentes del producto para moverse a la próxima etapa de producción. Normalmente es llevado a cabo como etapas definidas del proceso de producción en donde los parámetros críticos relativos a la calidad del producto pueden ser evaluados.

Cuando se requiera liberar un producto en el proceso se debe hacer conforme a un procedimiento escrito. Este procedimiento debe definir los estados que se requieren en el proceso de liberación, responsabilidades para las decisiones de liberación, y el método de comunicar la liberación. Solamente productos intermedios dentro de especificaciones pueden ser liberados para proceso posteriores.

Para productos medicados la liberación de los materiales en proceso puede ser solamente completada después de una revisión documentada por aseguramiento de calidad de todos los registros y análisis.

#### **14.2 Sistema de Liberación para Embarques**

Desarrollo de producto es responsable de establecer las especificaciones del producto. Cuando un producto cumple con los límites establecidos en las especificaciones, se puede asumir que desarrollo de producto permite la liberación del producto, y la responsabilidad es rutinariamente delegada a aseguramiento de calidad de la planta. Para productos que están fuera de especificaciones, no se puede asumir la concurrencia de desarrollo de producto y legal. Si la planta cree que las buenas condiciones físicas del producto al ser usado no están comprometidas y que el embarque puede ser apropiado, se debe revisar la situación con aseguramiento de calidad y con el encargado de la marca en desarrollo de producto, quienes revisarán el caso con el manejo apropiado de las exigencias reguladoras.

Cualquier consentimiento para embarcar el producto debe ser completamente documentado.

La planta es responsable de seguir las especificaciones establecidas. La planta conserva la última responsabilidad en las decisiones para la liberación de producto. Cada lote debe ser liberado cuando:

1. Todas las materias primas fueron analizadas y liberadas con especificaciones aprobadas, y se llevó a cabo al menos una prueba de identificación.
2. Cuando el lote a granel es correctamente liberado siguiendo la revisión apropiada de los registros del granel. Para las drogas y muchos otros productos regulados, esta revisión debería incluir aseguramiento de que se usaron las instrucciones de manufactura vigentes y que los registros del lote fueron apropiadamente completados, mostrando peso, condiciones del

proceso y registro de todas las variables. El paquete del lote debe incluir datos de prepesado, resultados de todos los análisis requeridos, registro de limpieza de la línea antes y después de la producción, registros de inspección de línea de empaque incluyendo revisión en niveles de llenado, revisión de fecha de vencimiento y cuenta del rendimiento.

3. Los análisis de producto terminado han sido terminados y están en los límites.
4. Recuento de lo producido ha sido completado y las variaciones anormales han sido investigadas y documentadas.
5. Para productos regulados, aseguramiento de calidad ha aprobado y documentado la liberación.

Cuando un producto se fabrica en un país y es embarcado a otro, deben considerarse aspectos adicionales para asegurarse de que estos productos cumplan con todos los requerimientos reguladores locales del país que importa. Será una política de la compañía que las organizaciones que importan y exportan compartan conjuntamente la responsabilidad de asegurar que el producto cumplirá con todos los requerimientos corporativos y regulatorios en ambos países. La organización de aseguramiento de calidad que importa debe garantizar que los requerimientos locales han sido claramente comunicados a la organización que produce.

La organización que produce debe tener un sistema para asegurar que los requerimientos locales del país que importa se comprenden y cumplen antes de que el producto sea liberado para embarque. Cada vez que exista duda acerca de si el producto es confiable, la organización que importa tiene la responsabilidad final para determinar si el producto es apto o no para el uso en el país importador. El producto no debe ser exportado a países que no estén específicamente designados en la tarjeta de fórmula.

### **14.3 Manejo de las desviaciones de Producto Terminado**

Debe haber un procedimiento documentado que especifique las acciones que deben tomarse si el producto no cumple con las especificaciones. El procedimiento debe incluir un requerimiento para una investigación documentada en el caso de una desviación y un marco de la acción correctiva que se tomará.

Para todos los productos, excepto drogas, el producto debe ser reprocesado o recuperado usando un método apropiado y autorizado siempre que el material sea apropiado para el reproceso y no contenga materiales, como conservadores, sabores o perfumes, que puedan ser degradados o inactivados por procesos posteriores. El producto resultante debe cumplir con la especificación original y no debiera haber ningún cambio significativo en la calidad del producto.

Cualquier reproceso de cualquier material fuera de especificación sólo puede llevarse a cabo con la aprobación escrita de desarrollo de producto. Cada operación de reproceso debe tener su aprobación escrita propia. No se acepta el uso de una aprobación de una operación similar previa.

Las aprobaciones de reproceso deben estar plenamente documentadas y aprobadas por aseguramiento de calidad antes de iniciarse. Para productos regulados, el procedimiento debe también requerir que aseguramiento de calidad revise todas las desviaciones y con la cooperación de desarrollo de producto, apruebe la disposición final del producto.

#### **14.4 Control de Estado, sistema de Espera y Disposiciones**

##### ***14.4.1 Control de Estado***

Para prevenir embarques inadvertidos, es importante que cada lugar que maneje producto terminado tenga sistemas rigurosos que aseguren que sólo son embarcados productos dentro de la especificación. Este sistema debe estar completamente documentado y sujeto a revisiones regulares.

Para productos medicados y muchos otros productos regulados, esto requiere un sistema de liberación que sólo permita embarques de productos que han sido oficialmente liberados siguiendo la revisión y aprobación de aseguramiento de calidad. Todo el inventario que espere ser liberado debe ser separado y claramente marcado como en cuarentena. Cuando el producto ha sido liberado, debe ser claramente marcado para indicar el nuevo estado y removido del área de cuarentena. La ausencia de una etiqueta de estado no puede ser interpretada como que el producto ha sido liberado.

Cuando se usa un sistema validado y computarizado de ubicación de producto, debe haber una revisión periódica para verificar que el producto no liberado no pueda ser embarcado. La revisión debiera también probar que sólo el personal autorizado puede remover el producto del estado de cuarentena.

##### ***14.4.2 Control de Productos Fuera de Especificación***

Debe haber un procedimiento para colocar productos fuera de especificación en "espera". Este procedimiento debe detallar el lugar dónde los productos en "espera" son almacenados como son controlados y los métodos para determinar su disposición.

El producto en "espera" debe ser almacenado en una ubicación separada para prevenir embarques inadvertidos. Si no se práctica la separación, el producto debe ser claramente marcado en más de un lugar para mostrar que no es para embarque. Cualquier producto que ha sido detenido por razones de salud o seguridad o que ha sido retirado del mercado, debe ser físicamente removido de las áreas comunes de almacenaje para asegurar que no será embarcado.

Debe existir un procedimiento de control especificando quién puede colocar un producto en "espera", cuándo será guardado y etiquetado, cómo son reconciliados los registros de inventario, quién puede liberarlo y cómo será designado como embarcable, o para cualquier otra disposición.

El procedimiento debe especificar cómo se toman las decisiones para las disposiciones, qué información será analizada, quién toma la decisión final, qué documentación se requiere y cómo el producto es controlado para asegurar que será rápidamente manejado una vez que se ha tomado la decisión para su disposición.

#### **14.5 Desecho de Producto y Materiales de Desperdicio**

Cada vez que sea necesario desechar productos de desperdicio o materiales, debemos asegurar que se elimina de la forma que es correcta ambientalmente. Debe haber procedimientos escritos detallando los métodos de desecho aceptables para cada tipo de producto o material, cualquier requerimiento de transporte, cualquier documentación requerida para el desecho, qué registros deben guardarse, y quién debe aprobar el desecho. Debido a que las leyes ambientales y la tecnología cambian con el tiempo, las plantas deben contactar a un grupo de control ambiental para asegurarse que sus prácticas permanecen vigentes.

El método de desecho elegido debe destruir el producto o material que no se usará para evitar el uso no autorizado después que ha salido del control de la compañía. Esta destrucción puede ser quemando, picando, moliendo, desarmando, o enterrando profundamente el producto, dependiendo de las regulaciones locales y del tipo de producto involucrado. La destrucción debe ser vigilada por personal de la compañía o por un contratista de desechos aprobado y calificado que ofrezca un certificado de destrucción.

## **14.6 Seguimiento y Recuperación**

### ***14.6.1 Seguimiento del Lote***

Debidos a que todo seguimiento se realiza usando números de lote, es importante saber qué es un lote. Un lote es una parte de producto específica e identificada, caracterizada por materiales de partida conocidos, materiales de empaque, fecha de proceso, fecha de empaque e información analítica. Un lote es normalmente una carga simple y homogénea. Para los productos hechos en un proceso continuo, es aceptable codificar día tras día y empacar cada turno y hora, o tratar toda la producción de un día como un lote.

La clave para el seguimiento es tener códigos legibles en los contenedores de embarque, unidades de compra a detalle y el empaque final usado por el consumidor. Ver el capítulo 10 para mayor detalle.

### ***14.6.2 Registros***

Para productos regulados, los registros deben guardarse y ser suficientes para hacer un rastreo desde la materia prima hasta el producto terminado y viceversa. Se debe diseñar un sistema para guardar registros y hacer más fácil la recuperación de toda la información relevante. También deben ser guardados todos los registros de cualquier producto devuelto del mercado y su disposición para mantener la rastreabilidad. Los registros de distribución deben permitir obtener una lista de clientes dentro de dos días hábiles para el seguimiento a todos los que han recibido alguna parte del lote.

Todas las órdenes y registros de embarque deben incluir lo siguiente:

- Nombre del producto, capacidad y tamaño del empaque
- Número de lote
- Nombre y dirección del cliente
- Cantidad despachada
- Fecha de embarque
- Nombre del transportista

Los registros de la distribución deben guardarse por lo menos tres años desde la fecha del embarque final del lote o un año pasada la fecha de vencimiento, cualquiera que sea el tiempo mayor, a menos que las políticas del país dicten específicamente lo contrario.

### ***14.6.3 Plan de Recuperación***

Cada negocio desarrollará y revisará con su gerencia un detallado plan de recuperación de producto. Este plan debe asegurar la rápida compilación de la información, involucramiento de la gente y funciones apropiadas, y calendarios apropiados para los diferentes niveles de riesgo. El plan:

- Describirá la responsabilidad de varias funciones incluyendo la planta, desarrollo de producto, regulatorio, asuntos médicos, aseguramiento de calidad y legal
- Identificará los niveles de gerencia que hay que involucrar
- Involucrará al departamento de ventas y mercadotecnia, que podrían ser responsables de la recuperación física del producto
- Especificará los pasos a llevar a cabo para el rescate de lotes individuales del mercado o del consumidor, si fuera necesario.
- Incluirá una notificación gubernamental si hubiera algún requerimiento

Las unidades de negocio que importan productos de otro lugar geográfico deben desarrollar planes de recuperación en conjunto con los países que exportan y revisarlos con la gerencia de ambas organizaciones.

Si la recuperación es efectiva en menos de un 98%, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa y documentada para identificar la causa que originó el error.

Debe haber sistemas rigurosos para asegurar que el producto rescatado es controlado efectivamente después que ha sido regresado a la bodega.

El sistema de recuperación debe ser probado por lo menos anualmente con un documento de recuperación simulada. Todos los reportes deben ser retenidos por tres años.

Cada región debe tener un coordinador de recuperación de producto con la responsabilidad del manejo de cualquier situación de rescate potencial. Esta persona involucrará al personal apropiado y asegurará que los pasos correctos se toman para proteger al consumidor y a la compañía.

#### **14.7 Cómo Evaluar el Control y Liberación de Producto en Proceso y Terminado**

Los métodos sugeridos para evaluar este capítulo incluyen:

1. Cuando los procedimientos requieren una liberación en el proceso, revise una muestra de registros de la producción para asegurar que no se han usado productos intermedios no aprobados.
2. Revise los registros de varios lotes de producto que estén fuera de especificación. Verifique que la investigación ha sido completa y apropiada. Busque la aprobación de desarrollo de producto y de aseguramiento de calidad.

3. Revise el procedimiento para la liberación del producto terminado. Asegúrese que hay suficiente revisión de la documentación e información antes de la liberación.
4. Revise que la gente autorizada para liberar el producto ha sido apropiadamente entrenada y calificada para llevar a cabo esta función.
5. Durante sus inspecciones por la bodega, revise que las tarimas han sido correctamente etiquetadas en comparación con la documentación. Todas las localidades que usen sistemas de control de inventario computarizados, deben revisar la integridad de este sistema.
6. Asegúrese que el producto rechazado ha sido apropiadamente marcado y separado.
7. Revise el procedimiento de destrucción del producto y materiales. Asegúrese que toda la eliminación es supervisada, documentada y cumple con los requerimientos ambientales de la compañía.

#### **14.8 Aprendiendo de Otros**

Han sucedido varios incidentes involucrando el embarque inadvertido, embarcando producto que no había sido liberado. Un lote de producto había sido ubicado en estado "pendiente" para mayor evaluación debido a irregularidades de empaque. Los niveles de inventario estaban ajustados, y el producto se necesitaba para satisfacer el embarque del cliente. Parte del lote había sido ya inspeccionado y encontrado satisfactorio para su embarque, pero aseguramiento de calidad no estaba preparado para liberar el lote hasta que hubiera sido inspeccionado por completo. Ellos decidieron liberar la porción que había sido inspeccionada.

El lugar tenía un sistema de control de ubicación de inventario computarizado. Con el propósito de hacer que el producto estuviera disponible para el embarque, el lote tenía que ser liberado por computadora. Aseguramiento de calidad hizo los arreglos para mover la parte aprobada del lote a una ubicación especial, y la bodega fue instruida de que éste era el único producto disponible para el embarque. La intención fue que una vez que el producto fuera embarcado esa noche, alguien accedería al sistema de computadora y volvería a poner el producto en estado de "pendiente". Como se puede adivinar, la persona se olvidó de hacerlo. Otro embarque necesitaba de ese producto, se revisó en el sistema, viendo que había sido liberado y embarcaron el producto que aún no había ido inspeccionado.

## 15 Registros

A todos los lugares de negocio, no importa dónde estén ubicados, se les exige guardar buena documentación. Cómo se dice a menudo, si no es escrito no sucede. Esto aplica a todo tipo de documentación. Una completa documentación es buena práctica y da buen sentido al negocio y para algunos negocios, puede ser un requerimiento legal. Siempre serán necesarios registros que nos permitan investigar quejas de consumidores, graficar tendencias, hacer mejoras a productos, establecer un papel de arrastre para toda la investigación, y mantener la habilidad de reconocer producto.

La exactitud y oportunidad de mantener registros son puntos críticos. Los registros conteniendo errores son de poco valor y pueden ser perjudiciales. Si la documentación no es hecha al momento en que ocurren los eventos, se vuelve difícil reconstruir registros exactos.

Buenos registros nos permiten conocer qué pasó y probar qué hicimos. Esto es necesario en las plantas y en el desarrollo del producto, dónde se necesitan buenos registros para reproducir una prueba a un producto. Buenos y completos registros forman la base de operaciones confiables y mejora continua.

Buenas Operaciones + Buenos Registros = Evidencia de Calidad

### **15.1 Principios Generales**

#### ***15.1.1 Exactitud, Completa y Permanente***

Los registros deben contener una completa y exacta cuenta del trabajo realizado. Todos los registros relacionados con un proyecto específico o proceso deben tener referencia cruzada para proveer total rastreo del desarrollo y la manufactura.

El personal deberá estar entrenado de cuáles son los registros requeridos y de los procedimientos correctos para completar esos registros. Todos los registros deben ser legibles y firmados y dificultar cambios. Los registros guardados en archivos de computadora deben también ser completos, exactos, seguros y recuperables.

### *15.1.2 Procedimiento para Corrección de Error*

Los errores en los registros no deben ser borrados. La práctica aceptada para corregir entradas es trazar una simple línea en el error y entrar el dato correcto tan cerca como sea posible del original. La corrección debe ser firmada y fechada con una completa explicación de la corrección. El uso de corrector líquido no es permitido; ni una transcripción completa del documento en una fecha posterior.

Cualquier cambio a la fecha del sistema de computación puede ser hecha solamente por el personal autorizado y debe ser registrada en el sistema computarizado.

### *15.1.3 Almacenamiento, Seguridad y Recuperación*

Ya que nuestros registros sirven, no sólo a las necesidades del negocio, sino que pueden ser requeridos por ley, es importante que los registros originales sean guardados en lugares seguros para prevenir un acceso no autorizado y su extravío. El área de almacenamiento debe ser limpia, y tener temperatura y humedad apropiada para asegurar que los registros no se deteriorarán con el tiempo.

Respaldos regulares de los datos de la computadora son esenciales para mantener la integridad y seguridad de los registros electrónicos. El medio de respaldo debe ser ciclado de acuerdo a procedimiento escrito y guardado en un área libre de interferencia electromagnética.

Deberá mantenerse un índice de todos los registros para permitir una recuperación pronta y fácil cuando sea necesario. El índice deberá ser revisado regularmente para asegurar su exactitud. Deberá haber un procedimiento de firma para habilitar el rastreo de registros temporalmente removidos.

### *15.1.4 Retención Apropiada*

La siguiente tabla provee un lineamiento general de los periodos de retención apropiada de varios tipos de registros.

Se deben retener los registros de la siguiente manera, a menos que se dictamine lo contrario:

REGISTROS	PERIODO DE RETENCION
Análisis de materias primas, análisis de materiales de empaque y registros de tratamientos.	1 año después de la fecha de expiración, ó 3 años después de la distribución del último lote de producto incorporando el componente o usando el contenedor, cierre o etiquetado, cualquiera que sea el más largo.
Registros de fabricación y empaque, registros de laboratorio, producto retenido y registros de embarque relacionados con rastreo de lote.	1 año pasada la fecha de expiración ó 3 años después de la última distribución, cualquiera que sea el más largo.
Registros de quejas	1 año después de la fecha de expiración, ó 1 año después de la recepción de la queja, ó 3 años después de la última distribución, cualquiera que sea el más largo.

## **15.2 Registros de Materiales**

### ***15.2.1 Contenido del Registro***

Los registros de materiales deberán incluir lo siguiente:

- Identificación y cantidad de cada recepción
- Nombre del proveedor, el nombre del fabricante y sus ubicaciones de planta (si son diferentes de las del proveedor).
- Número de lote de proveedor.
- Certificado de análisis de proveedor (si es recibido).
- Fecha de recepción.
- Número de control que se asigna a cada embarque del fabricante en la recepción.
- Resultados de cualquier prueba realizada y las conclusiones basadas en los resultados.
- Inventario, registros de distribución y conformidad, cuando sea apropiado.
- Documentación del examen de todos los materiales de empaque, la revisión de etiquetas y etiquetado según las especificaciones establecidas.
- La disposición final de cualquier materia prima rechazada, material de empaque o etiquetado .

### ***15.2.2 Inventario y Tratamiento***

Registros preciosos de inventario deben ser mantenidos mostrando la cantidad en almacén, el lugar de cada lote y el estado del material. Todas las plantas deberán reconciliar el tratamiento de materiales.

Además, las plantas que manufacturen productos farmacéuticos deben conducir investigaciones documentadas si hay discrepancia entre la cantidad recibida y la cantidad usada.

### **15.2.3 Rastreo de Lote**

Debe guardarse registro de todas las recepciones de materiales. Para productos regulados, la llave para un buen rastreo es el número de control único asignado al tiempo de la recepción de los materiales. Este número de control es usado en todos los registros de inventario y en todos los registros de lote para proveer rastreabilidad.

## **15.3 Registros de Equipos**

### **15.3.1 Registros de Limpieza y Sanitización**

Todos los lavados y sanitizaciones llevados a cabo dentro de un edificio deben ser documentados en un registro de limpieza. Este especificará la fecha y hora, equipo o área limpiada, los materiales usados, la persona que llevó a cabo la limpieza y el periodo por el cual la limpieza fue válida.

Para drogas y otros productos regulados, todos los ciclos de limpieza de equipos, deben ser documentados en un registro específico de limpieza para cada pieza de equipo. Este libro debe incluir la fecha y hora de limpieza, la fecha y hora de sanitización, el procedimiento usado, los agentes de limpieza y sanitizado usados si no están especificados en el procedimiento, las iniciales de las persona que realiza los procedimientos, las iniciales de la persona que verifica que el procedimiento fue realizado, los productos fabricados previamente y la fecha cuándo el equipo debe ser limpiado de nuevo si está o no en uso.

Para productos regulados que requieren sanitización, debe mantenerse un registro de la limpieza y sanitización mientras exista un proceso o hasta que sea cambiado y revalidado.

### **15.3.2 Calibración y Mantenimiento**

Deben mantenerse registros de todas las operaciones de mantenimiento y calibración, éstos deben incluir:

- Reportes de inspección de rutina.
- Reportes de reparaciones / emergencias.
- Revisión de acciones correctivas tomadas y seguimiento.
- Calibraciones realizadas, por quién y cuándo.
- Pesos y medidas estándares usadas.
- Acciones correctivas tomadas y revisión del seguimiento.

- Programación de la próxima calibración.

Normalmente esta información es mantenida en registros específicos para cada pieza de equipo.

### *15.3.3 Tratamiento*

Para drogas y algunos productos regulados, un registro separado deberá mantenerse para cada pieza de equipo mayor. Esto es para permitir una fácil identificación del lote de producto previo fabricado usando este equipo en caso de una seria desviación de proceso.

## **15.4 Registros de Fabricación y Empaque**

### *15.4.1 Registros Maestros de Producción*

Registros maestros de producción se requieren para todos los productos farmacéuticos y algunos regulados, pero esta sección contiene información que puede beneficiar a otras categorías de producto.

Los registros maestros de producción están diseñados para dar al personal información requerida para hacer productos que consistentemente alcancen las especificaciones. Estos son los documentos maestros sobre los cuales están basados todos los otros documentos de producción.

Los registros maestros de producción contienen la fórmula editada por desarrollo de producto, esta sección en el documento incluirá:

- El nombre, la presentación del producto y un código de referencia relacionado a sus especificaciones.
- Una descripción de la forma de producto.
- El tamaño del lote.
- Nombre y peso o medida para cada ingrediente activo por unidad de dosificación, o por unidad de peso, o medida del producto farmacéutico, y una presentación del peso total o medida de cualquier unidad de dosificación. Todas las cantidades deberán ser listadas en un sistema uniforme de medida. Todas las materias primas deberán ser listadas por un nombre específico descriptivo y un código de referencia.
- Lista completa de componentes o ingredientes designados por nombres o códigos suficientemente específicos para indicar cualquier característica especial de calidad.
- Un informe exacto del peso o medida de cada componente o ingrediente.
- Un informe referente a cualquier exceso calculado de los componentes.
- Un informe del peso teórico o medida en las fases apropiadas de procesamiento.

- Un informe del rendimiento teórico del lote, incluyendo el porcentaje máximo y mínimo más allá del cual deba ocurrir una investigación.

Los registros maestros de producción también deberán incluir información de procesamiento de lote tal como:

- Una lista de equipo a usar.
- Requerimientos de preparación del equipo, incluyendo limpieza, sanitización, armado y calibración.
- Instrucciones detalladas del proceso paso a paso incluyendo una revisión de que los materiales son los correctos, cualquier tratamiento previo, la secuencia para agregar los materiales, tiempos de mezclado, temperaturas de proceso dónde fuera aplicable y precauciones de seguridad.
- Detalles de cualquier control en el proceso, instrucciones de muestreo y límites de control.
- Instrucciones de almacenamiento de graneles, incluyendo contenedores específicos, etiquetas y condiciones de almacenamiento.

Los registros maestros de producción también incluyen la información necesaria para el empaque del producto. Los siguientes tipos de información se necesitan:

- El nombre y tamaño del empaque del producto.
- Número o código de producto terminado.
- Una completa lista de cantidades, tamaños y tipos de todos los materiales de empaque requeridos, incluyendo el código único de referencia de cada material.
- Una descripción de los contenedores del producto, cierres, materiales de empaque, incluyendo una muestra o copia de cada etiqueta y el etiquetado firmado y con fecha por los que son responsables de aprobarlo.
- Detalles de cualquier preparación requerida de los materiales de empaque.
- Instrucciones completas de empaque y controles, muestreo y procedimientos de pruebas, especificaciones, anotaciones especiales y cualquier precaución a ser seguida.

Los registros maestros de producción deben ser firmados con firma completa y fechados tanto por el originador como por la persona responsable de aseguramiento de calidad.

#### *15.4.2 Documentación Opcional*

Lotes de producción y registros de control son los documentos de trabajo, los cuales se preparan de la tarjeta de fórmula y los estándares de operación. Normalmente, una copia matriz es desarrollada, revisada y aprobada por una persona calificada. Esta matriz es luego usada rutinariamente para generar copias de trabajo.

Para drogas y algunos productos regulados la matriz y cada copia deben ser revisadas, fechadas y aprobadas por aseguramiento de calidad como exacta y actual.

Un registro de todas las validaciones del proceso debe mantenerse por tanto tiempo como exista el proceso o hasta que sea cambiado o revalidado.

Además, los registros de control y producción incluirán documentación de cada paso significativo que se haya realizado en el proceso de producción, esta documentación incluirá lo siguiente:

- El número de lote original asignado al producto.
- Fecha y hora de inicio y finalización de la operación de manufactura con las iniciales del operador.
- Confirmación del despeje de línea.
- Identificación del equipo mayor y línea usada.
- Los procesos y medidas de cada materia prima o material usado en el proceso. Si es usado cualquier reproceso de producto, el registro de producción debe mostrar su número de lote original para mantener el seguimiento.
- Un registro de variables del proceso tales como temperaturas, tiempos de mezclado, u otros parámetros críticos.
- Los detalles de cualquier desviación del proceso y autorización apropiada para estas desviaciones.
- Si el rendimiento teórico va más allá de los límites establecidos, los registros incluirán el resultado de la investigación requerida.
- Los resultados de control del laboratorio en el proceso, junto con la fecha y las iniciales de la persona que realizó las pruebas.
- Los resultados de las pruebas de todas las muestras realizadas, junto con las iniciales de la persona que realizó las pruebas.
- En los casos en que el proceso de producción o el producto no cumpla con las especificaciones, debe haber una investigación y un apropiado seguimiento. Para productos regulados, esta investigación debe ser documentada, junto con las conclusiones y el seguimiento.

Los registros maestros de producción de la línea de empaque se incluyen como parte de la producción del lote y registro de control. Se espera que el personal de la línea de empaque mantenga registros durante la operación, los que mostrarán lo siguiente:

- Un registro de las máquinas de empaque, líneas y áreas usadas.
- Resultados de la inspección de empaque y área de etiquetado, antes y después del despeje de la línea que se usó.

- Descripción de los contenedores del producto, cierres y materiales de empaque realmente usados, incluyendo una muestra o copia de cada etiqueta empleada.
- Documentos de las revisiones hechas para asegurar que se usó el etiquetado apropiado.
- La identificación y número de lote del producto a granel usado.
- Las fechas y horas del inicio y término de la operación de empaque.
- Los resultados de cualquier chequeo de calidad en línea incluyendo verificación de etiqueta, revisión del código de lote, peso de llenado, torque de tapa, y una inspección total de la calidad de empaque.
- Las cantidades totales de los materiales de empaque usados. Si se requiere reconciliación de etiqueta, se incluirán los datos aquí, junto con los resultados de cualquier investigación de discrepancia requerida.
- Muestras de los materiales de empaque impresos y etiquetas usados.

Para productos medicados, los registros de producción deben incluir todo lo anterior más lo siguiente:

- Las firmas del personal que lo realizó y aquellos que supervisaron directamente o revisaron cada paso significativo de la operación.
- Horas de inicio y término como se especifica para ciertos pasos críticos.
- Identificación de lote específico de cada componente o ingrediente usado. Donde dos lotes de material de inicio sean usados en una carga, la cantidad de cada lote usado debe ser mostrada.
- Los nombres e iniciales del personal que realiza la operación de empaque

## **15.5 Registros de Laboratorio**

### **15.5.1 Datos Analíticos**

Los registros de laboratorio deben incluir lo siguiente:

- Una descripción de la muestra recibida para prueba con identificación de procedencia, cantidad, número de lote u otro código distintivo, la fecha en que fue tomada la muestra y la fecha en que se recibió para hacer los análisis.
- El plan de muestreo usado para tomar la muestra.
- Métodos usados en el análisis de la muestra.
- El peso o medida de la muestra usada para cada prueba.
- Todos los datos reunidos en el curso de cada prueba incluyendo los cálculos, gráficos, cuadros y espectogramas. Cada parte de los datos debe ser apropiadamente identificada para mostrar el material específico, contenedor, cierre, material en proceso o producto terminado, y lote analizado. Para los productos farmacéuticos, los cálculos deben ser

hechos en libros empastados, con páginas prenumeradas, nunca en hojas sueltas.

- Los resultados, todos los análisis y cómo se comparan con los estándares establecidos de identificación, calidad y pureza. Todos los resultados deben ser registrados en los documentos de laboratorio, incluyendo aquellos que muestren resultados fuera de especificación. Todos los resultados fuera de límites deberán ser destacados para asegurar que llamen la atención del personal apropiado.
- Todos los datos pertinentes a cualquier reanálisis, incluyendo un registro de la investigación del porqué un reanálisis fue necesario y si es apropiado, así como la base científica para desafiar los primeros resultados.
- La firma de la persona que realizó cada análisis y la fecha en que éstos fueron realizados.
- Para las drogas y algunos otros productos regulados, la firma de una segunda persona que muestre que los registros originales han sido revisados buscando precisión, término y cumplimiento con los estándares establecidos.
- Cualquier modificación de los resultados establecidos usados en las pruebas, incluyendo la razón para la modificación y los datos para validar y verificar que la modificación produce resultados al menos tan seguros y confiables para el material que está siendo analizado como el método establecido.
- Los resultados de análisis y estandarización de los estándares de referencia de laboratorio, reactivos y soluciones.
- Datos de verificación para certificados de análisis de los proveedores de materiales.
- Registros de calibración de instrumentos.
- Registros de calificación y mantenimiento de equipos.

#### *15.5.2 Datos de Desarrollo*

La buena práctica requiere de documentos de desarrollo de productos de todos los pasos y decisiones hechas durante el proceso de desarrollo. Documentación completa es requerida para hacer posible entender porqué fueron tomadas las decisiones, porqué fueron escogidos los materiales, y los aprendizajes clave de la experimentación.

Sin esta documentación, no será posible reconstruir el desarrollo de un producto o retener un profundo conocimiento del producto después que el personal haya cambiado y haya pasado el tiempo. La documentación es requerida también para soportar cualquier patente o para registrar con éxito nuevos productos y drogas.

Cualquier producto regulado hecho para prueba humana o para establecer estabildades de producto debe ser manufacturado en total cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, incluyendo documentación completa del lote, análisis y liberación positiva. Los requerimientos de las buenas prácticas de manufactura para desarrollo de producto son exactamente los mismos que para la producción normal de la planta.

Los registros de desarrollo de producto deberán incluir lo siguiente:

- Un protocolo delineando los objetivos del proyecto y el plan de desarrollo.
- Todos los pasos tomados en la formulación de desarrollo y sus racionales.
- Exposición razonada de la selección de los ingredientes y datos de sus características claves tales como propiedades físicas, pureza, impurezas de proceso, contaminantes y degradantes.
- Los detalles de todos los experimentos, los datos de origen generados como un resultado, así como las conclusiones y decisiones hechas desde esos datos.
- Exposición razonada para el proceso de fabricación y los datos del proceso, incluyendo la historia de su desarrollo, selección de los parámetros claves, y la base para los límites escogidos.
- Detalles y exposición razonada para los componentes de empaque escogidos y para las especificaciones recomendadas.
- Reportes de calificación (CI y CO) para el equipo de la planta piloto.
- Datos que se han juntado de la investigación hecha sobre el escalamiento de equipo desde el papel a la planta piloto y a la producción comercial.
- Datos desde los procedimientos de desarrollo de fabricación, procedimientos de reproceso, y procedimientos usados para hacer lotes en la planta piloto.
- Detalles de controles del producto en proceso, límites recomendados y exposición razonada para éstos.
- Exposición razonada para la selección de especificaciones de producto en proceso y producto terminado.
- Datos desarrollados durante la fase de transferencia de tecnología desde el desarrollo de producto a la planta, incluyendo problemas descubiertos y pasos para corregir esos problemas.
- Detalles del desarrollo de los métodos analíticos y su validación.
- Datos de susceptibilidad microbiológica, incluyendo pruebas de desafío para conservadores.
- Para la mayoría de los productos regulados, datos de pruebas de estabilidad del producto incluyendo el proceso de fabricación y los parámetros usados para hacer estos análisis.
- Resultados del consumidor y pruebas clínicas.
- Datos de órdenes experimentales.
- Reportes de disposición de producto.

Un reporte final debería ser preparado y aprobado el cual resume los datos, y llega a ser una parte permanente de la documentación de desarrollo de producto.

## **15.6 Otros Registros**

### **15.6.1 Control de Plagas**

Deben mantenerse registros de las actividades de control de plagas para asegurar que el lugar está teniendo un control efectivo y cumplir cualquier regulación en el uso de pesticidas y otros métodos de control. Aun si es realizado el control de plagas por un contratista autorizado el lugar debe tener registros de lo que se ha estado haciendo, estos registros incluirán:

- Un mapa del lugar mostrando la ubicación de todos los artículos de control de plaga, incluyendo trampas, tablas con pegamento, y destructores de insectos.
- Una lista de todos los pesticidas aprobados y una etiqueta muestra o una hoja de datos de riesgo para cada uno.
- Una lista de cualquier pesticida utilizado y dónde fue usado.
- Las fechas de cualquier monitoreo de control de plaga.
- El número de insectos, roedores u otras plagas encontradas.
- Detalles de cualquier recomendación y subsecuente acción correctiva.

### **15.6.2 Distribución**

Registros completos deben ser guardados de la distribución de todos los productos para asegurar el rastreo de nuestros clientes, estos registros deben incluir:

- Nombre y código del producto.
- Para productos farmacéuticos, una descripción de la forma de dosificación.
- Nombre y dirección del cliente.
- Fecha y cantidad embarcada.
- Nombre del transportista e identidad del vehículo.
- Número de lote del producto embarcado.

### **15.6.3 Entrenamiento**

Deberán mantenerse registros detallando el entrenamiento al personal. Los registros de entrenamiento deberán tener referencia cruzada para facilitar la identificación de aquellos entrenados en un tema dado y para determinar qué entrenamiento ha recibido cada individuo.

Los registros de entrenamiento deben incluir lo siguiente:

- Nombre del empleado.
- Tema del entrenamiento, incluyendo una descripción del contenido del curso y su duración.

- Fecha del entrenamiento.
- Nombre del entrenador.
- Cuándo debe entrenarse de nuevo el empleado.
- Registros listando aquellos individuos entrenados en cada pieza de equipo mayor, sistema o procedimiento.
- Las funciones para las cuales cada individuo ha sido calificado.

#### **15.6.4 Reclamo de Consumidores**

Es importante mantener registros de la información que recibimos de nuestros consumidores. Este incluirá testimonios y al mismo tiempo reclamos. Mientras que todas las categorías deberían tener registros de retroalimentación de consumidores, aquellos que son regulados tienen requerimientos muy específicos, incluyendo lo siguiente:

- Nombre y dirección de la persona que reclama.
- La fecha en que fue recibido el reclamo.
- El nombre de la persona que recibió el reclamo.
- Nombre, código y tamaño del producto involucrado.
- Número de lote.
- Naturaleza del reclamo.
- Registro de la investigación, incluyendo hallazgos y seguimiento, o la razón para no conducir una investigación si eso es apropiado.
- Resultados de los análisis químicos, microbiológicos y materiales de empaque del producto en cuestión más las muestras retenidas.
- Resultados de la revisión de la documentación del lote original.
- Resultados de la documentación de cualquier otro lote que pudiera haber sido afectado.
- Las bases para todas las decisiones enfocadas al seguimiento.
- Firmas de aquellos responsables de la investigación y las decisiones de seguimiento.
- Copias de toda la correspondencia del querellante.

#### **15.7 Cómo Evaluar Registros**

Los métodos para evaluar registros incluyen:

1. Revisar una muestra de cada tipo de registro para estar seguro de que ellos están completos y legibles.
2. Revisar la seguridad de almacenamiento del registro.
3. Revisar que los registros son retenidos por el periodo de tiempo requerido.
4. Revisar que cualquier cambio en los registros ha sido hecho apropiadamente con una simple línea, con las iniciales y la fecha correcta insertada, al igual que la razón para el cambio.

5. Revisar una muestra de productos fuera de límites para asegurar que la investigación fue totalmente hecha y bien documentada.
6. Revisar que las instrucciones de operación son mantenidas en las estaciones de trabajo durante toda la operación y que son estrictamente seguidas.

### **15.8 Aprendiendo de Otros.**

Se han presentado ocasiones en que ha sido necesario rehacer una considerable cantidad de trabajo de desarrollo de producto porque el trabajo anterior no fue apropiadamente registrado. Este tipo de reproceso es costoso, no solamente por el reproceso en sí mismo; sino más significativamente, porque la introducción al mercado de producto debe ser demorada, lo que significa pérdida de ganancias.

Hubo un caso donde un error de transcripción de la tarjeta de fórmula al registro maestro de producción retrasó la salida al mercado de un nuevo producto. El error no fue detectado hasta que el producto estuvo listo para ser llenado. Cuando se hizo el primer lote, un colorante fue agregado diez veces más que lo requerido por la tarjeta de fórmula. Tomó diez lotes arreglar este producto mezclándolo en lotes no coloreados.

## 16 Programa de Automejora

Los programas de automejora representan una de las herramientas más efectivas en la compañía para asegurar la identificación, fuerza, pureza y calidad de los productos y asegurar el cumplimiento con las regulaciones de las buenas prácticas de manufactura gubernamentales y corporativas. Los sistemas de automejora también han probado ser muy efectivos otorgando un fuerte incentivo para el mejoramiento continuo.

El programa de automejora debe maximizar el involucramiento del personal del lugar. También otorga buenas oportunidades de entrenamiento. Algunos lugares han elegido involucrar al personal de otras localidades o módulos para obtener una perspectiva más amplia y para mejorar los aprendizajes a través del programa de mejora continua.

El programa de automejora debe estar diseñado para cubrir todos los principios de aseguramiento de calidad por lo menos anualmente. Estas revisiones deberían estar suficientemente probadas para otorgar la seguridad que todo el sistema evaluado está apropiadamente diseñado y ha tenido seguimiento.

Un sistema de automejora que funcione bien identificará y corregirá a tiempo cualquier deficiencia que se presente en los sistemas de calidad de las plantas y causará soluciones sistemáticas permanentes para ser implementadas. También identificará el requerimiento de una auditoría anual de buenas prácticas de manufactura.

### **16.1 Principios Generales**

El liderazgo local debe mostrar su compromiso con el programa de automejora. Cada miembro del equipo de liderazgo debe estar personalmente involucrado por lo menos en una auditoría cada año. También es importante que el liderazgo asegure que las acciones correctivas apropiadas son implementadas para corregir todas las deficiencias identificadas durante las auditorías.

Cada planta debe tener una persona responsable de la coordinación del sistema de automejora. Esta persona es responsable de organizar el programa y de emitir los procedimientos apropiados, esto es a menudo realizado por alguien de aseguramiento de calidad. Este dueño de proceso establece el calendario de auditorías, identifica y entrena a los miembros del equipo de auditoría, y designa responsables para el seguimiento de la auditoría.

Cada planta tendrá un calendario escrito mostrando las auditorías de automejora planeadas en el año, y las auditorías debieran ser hechas en el tiempo indicado en este calendario, el cual deber ser diseñado para asegurar que todos los principios de aseguramiento de calidad son cubiertos por lo menos en una auditoría al año.

Normalmente, el dueño del sistema planeará el calendario al comienzo del año. Este plan debe incluir la fecha en que se hará la auditoría de cada operación y quiénes participaran como auditores.

El dueño del sistema de automejora debe asegurar que el personal que participará en el sistema ha sido entrenado en las buenas prácticas de manufactura, requerimientos de la compañía, principios de aseguramiento de calidad y técnicas de auditoría (este entrenamiento debe estar documentado). Antes de cada auditoría, los miembros del equipo deberían estar familiarizados con el área que será auditada.

## **16.2 Participación**

Debido a que la auditoría de automejora cubre todas las partes de la planta, es una herramienta de entrenamiento útil para todo el personal. Los empleados de todos los niveles de la organización y de diferentes departamentos deben ser involucrados.

Los grupos de auditoría, como está designado por el dueño del sistema, deben reflejar un corte transversal de la organización para asegurar la inclusión de gente de diferentes departamentos, niveles de la organización, con diferentes habilidades técnicas y experiencia en auditoría. Esto es para asegurar que el equipo tiene la práctica para conducir una auditoría completa y dar nuevas perspectivas sobre los sistemas establecidos.

La mayoría de los grupos de auditoría deben constar de al menos tres miembros e incluir un líder auditoría con experiencia en buenas prácticas de manufactura y uno o más individuos con conocimiento en el área a ser auditada.

El líder auditor deberá asegurar que el equipo está debidamente preparado para la auditoría. Esta persona debe copiar previamente los formatos de auditoría de automejora desarrollados para los miembros del equipo, estas copias deberán ser destruidas después de que el equipo haya completado la auditoría. El equipo auditor estará familiarizado con las deficiencias pasadas y verificar las respuestas de auditorías previas para confirmar el avance de las acciones de seguimiento y la efectividad de las correcciones pasadas.

El líder del equipo es también responsable para la guía de la auditoría, dándole seguimiento, y liderando las reuniones con el personal del departamento o del lugar. El es responsable de emitir el reporte final y coordinar el seguimiento.

### **16.3 Proceso de Auditoría**

El líder del equipo asegurará que es conducida una investigación completa. Los auditores típicamente usan listas de revisión desarrolladas específicamente para su planta, estas listas deben ser consideradas solamente como guías. El riesgo de usar listas de revisión es que los auditores pueden limitar su inspección sólo a los puntos cubiertos por estas listas, los auditores deben usar su pericia para ir más allá de las listas de revisión.

La auditoría debe enfocarse en si los procedimientos están en el lugar o no, si reflejan la operación cómo está diseñada y si son efectivos en cumplir los requerimientos reguladores. La auditoría será hecha con suficiente detalle para determinar el nivel de cumplimiento a través de toda la organización para las secciones de los principios de aseguramiento de calidad que son auditados.

Se debe hacer uso de cualquier recurso de la planta para ayudar con las preguntas e inquietudes que resulten del proceso de auditoría.

Cada miembro del equipo auditor es responsable de hacer sus propias notas de observaciones, estas notas deben ser suficientemente detalladas para incluirlas en el reporte de auditoría. Al final de la auditoría, los miembros del equipo deben reunirse a revisar sus notas y recopilarlas en una lista de observaciones en la cual todos estén de acuerdo, para incluirlas en el reporte. Estas observaciones deben ser discutidas con el personal del departamento apropiado antes de que el reporte se escriba.

Los reportes de auditoría deben incluir todas las observaciones y deben ser enviadas a la planta apropiada y al personal del sector. Estos reportes son considerados confidenciales y estarán controlados apropiadamente.

Un reporte resumen se preparará al final del ciclo de auditoría revisando las mayores deficiencias encontradas y las oportunidades de mejora. El reporte incluirá una perspectiva de los aprendizajes clave del proceso de auditoría y planes para el mejoramiento en el año que se aproxima.

## **16.4 Planes de Mejora**

La planta es responsable de desarrollar su respuesta a la auditoría, esta respuesta incluirá las acciones planeadas para corregir cada deficiencia encontrada en la auditoría, conjuntamente con el nombre de la persona responsable de ejecutar el punto y la fecha determinada como meta. La copia del plan de acción debe ser enviada antes de 30 días al gerente de aseguramiento de calidad de la planta, al equipo auditor y al personal del área apropiado.

Las acciones correctivas deben ser desarrolladas para prevenir la recurrencia del problema y deben ser implementadas a través del tiempo. En aquellos casos donde una solución permanente no puede ser implementada inmediatamente, deben tomarse acciones temporales para asegurar que se cumplan hasta que una solución permanente pueda ser aplicada. Si las acciones apropiadas han sido realizadas, habrá pocos elementos que auditar repetidamente.

Los dueños de las respuestas de auditorías son responsables de implementar las acciones correctivas recomendadas, si fuera necesario, ellos deben consultar con los otros que tiene la experiencia apropiada para diseñar e implementar una solución sistemática. El dueño de la respuesta debe entonces documentar por escrito cuál fue la acción correctiva y que ésta ha sido cumplida, enviando el reporte al líder del grupo auditor y al dueño del sistema de automejora.

Si el dueño del proceso de automejora determina que las acciones correctivas planeadas no son suficientes para resolver permanentemente la deficiencia o si el calendario es inadecuado, el plan deberá ser regresado al dueño responsable para un posterior trabajo. El departamento y el personal de gerencia de la planta deben revisar todas las acciones correctivas planeadas y proveer cualquier medio disponible necesario u otro soporte.

## **16.5 Ejecución y Seguimiento**

El dueño del proceso debe asegurar que todas las acciones correctivas son debidamente completadas de acuerdo al calendario. Si durante la fase de mejora se hace necesario modificar la acción correctiva o el calendario, estos cambios deben estar de acuerdo con el dueño del sistema y con la gerencia involucrada.

Para asegurar la efectividad del programa de automejora, la gerencia de la planta debe establecer medidas para seguir el comportamiento del sistema. Las mediciones típicas incluyen el porcentaje de auditorías a tiempo, el porcentaje de acciones correctivas completadas a tiempo, el número de observaciones repetidas, etc.

## **16.6 Cómo Evaluar el Programa de Automejora**

Los métodos sugeridos para evaluar el programa de automejora incluyen:

1. Evaluar el grado de apoyo e involucramiento del liderazgo de la planta.
2. Revisar para asegurarse que hay un dueño de sistema designado para el programa de auto mejora.
3. Revisar el programa de entrenamiento para auditores del programa.
4. Revisar los procedimientos de la planta para el programa:
  - Solicitar ver el calendario del programa para el año en curso
  - Solicitar ver el último resumen anual del programa
  - Tomar nota de las acciones correctivas planificadas en el programa y verificar si han sido completadas
5. Determinar si la auditoría ha sido realizada con suficiente profundidad:
  - Busque la identificación de las deficiencias procesales y de la documentación
  - Busque similares deficiencias como una forma de juzgar si fueron o no sistemáticas
6. Revise las medidas de comportamiento del programa de automejora en la planta y note si las tendencias muestran o no una mejora.

## **16.7 Aprendiendo de Otros**

Una deficiencia significativa en la sanitización se notó en una auditoría interna, pero las acciones correctivas apropiadas no fueron completadas. Cuando un inspector regulador se presentó en la planta poco tiempo después, la misma deficiencia fue señalada, el riesgo de la acción reguladora podría haber sido evitada si el responsable hubiera hecho el correspondiente seguimiento.

El seguimiento a los planes de acción generados en las auditorías internas nos asegura una operación confiable en lo futuro, esto marca la diferencia anterior, las calificaciones en los principios de aseguramiento de calidad debe oscilar entre bueno y marginal.

## 17 Reclamos

Los reclamos del cliente y consumidores son una fuente significativa de información relacionada con el diseño y rendimiento percibido de nuestros productos. Es esencial que toda la información recibida en el sistema de reclamos sea registrada con precisión y que se tome alguna acción al respecto con prontitud. Por lo tanto, debe existir un sistema en el lugar para manejar, efectivamente, todos los reclamos. En algunas áreas de negocio, esto es un requerimiento legal; sin embargo, es un buen principio que tal sistema sea mantenido para todos los negocios.

El sistema de reclamos debe ser capaz de identificar problemas descubiertos por el cliente o consumidor que no eran aparentes durante el diseño o la producción. Cuando se informan, los problemas deben ser investigados para determinar si se han distribuido productos que no cumplen con las especificaciones o presentan un riesgo para el consumidor. Los reclamos pueden ser también una importante fuente de ideas para mejorar los productos.

**Consumidor Afectado + Sistema Efectivo de Reclamos = Información Util**

### **17.1 Sistema de Reclamos**

Es requisito que un sistema de reclamos esté en la planta y registre todos los contactos con clientes y consumidores, relacionados con la posibilidad del producto para cumplir con las especificaciones y/o expectativas de rendimiento. El sistema debe estar indicado en un procedimiento escrito y proveer análisis, si corresponde, además de una completa investigación y una extensa documentación de todos los reclamos.

El sistema de manejo de reclamos debe incluir:

- Un punto inicial definido de contacto. El personal que desempeña este papel, debe estar entrenado adecuadamente, para remitir todo reclamo al departamento adecuado para que se tome la acción correspondiente. El sistema debe ser capaz de manejar reclamos que pudieran llegar a través de canales inusuales, por ejemplo: ventas, marca, empleados de la compañía o contratistas, por lo tanto, es necesario que estén entrenados en la forma adecuada de manejar dichos contactos.
- La información necesaria del consumidor. Esto incluirá la descripción del producto, el número de lote, el tamaño, la naturaleza del reclamo, el nombre del reclamante, la dirección y el número de teléfono.

- La persona responsable de manejar el reclamo. Esta persona debe estar calificada, desde el punto de vista técnico y tener experiencia pertinente para juzgar la naturaleza y gravedad del reclamo. El o ella debe tener la autoridad para ordenar cualquier investigación necesaria y ser responsable de la emisión del reporte final.

Los reclamos que conciernen a productos manufacturados por contratistas serían manejados de la misma forma que los productos manufacturados en la planta.

El sistema debe ser capaz de responder rápidamente a los casos que involucran una falla seria del producto o una reacción adversa. Como mínimo, los departamentos regulador y médico deben ser informados. Dependiendo de la gravedad del reclamo, otra gerencia de mayor rango debe ser informada. Asimismo, el procedimiento debe detallar cuándo las autoridades reguladoras, externas a la planta, deben ser notificadas.

Una completa documentación de los reclamos proporcionará la información para un análisis de tendencia, retroalimentación del consumidor y cumplimiento con los requerimientos regulatorios. Los registros de reclamos deben incluir:

- Una copia del reclamo original.
- Análisis químico, microbiológico y técnico del empaque del producto en cuestión, además de las muestras retenidas.
- Resultado de la revisión de la documentación original del lote.
- Resultado de la revisión de cualquier otro lote que pudiera haber sido afectado.
- Los nombres de las personas que tomaron decisiones clave, y las bases para tales decisiones.
- Copias de toda la correspondencia con el reclamante.

Los archivos se deben organizar de tal forma que los documentos puedan ser recuperados mediante el nombre del reclamante, la naturaleza del reclamo y el nombre del producto. Para drogas y otros productos regulados, la documentación del reclamo debe ser retenida hasta un año después de la fecha de expiración o un año después de que se recibió el reclamo, o tres años después de la última distribución, se debe seleccionar el período más largo.

## **17.2 Investigación y Acción**

La persona responsable del manejo de los reclamos evaluará la naturaleza y gravedad del reclamo para determinar el alcance de cualquier investigación. Si no se realiza una investigación, las razones para esta decisión deben ser documentadas.

Ejemplos de los tipos de problemas que requieren investigación incluyen:

- Problemas de estabilidad: separación del producto, cambio de color, menor eficacia.
- Incidentes de contaminación: materiales extraños, microbiológicos o químicos.
- Error de manufactura: mal etiquetado, poco peso de llenado.
- Mal uso del consumidor: adulteración del producto, sobre o bajo dosis, adulteración del empaque.
- Productos falsificados.

Una investigación completa incluirá:

- El involucramiento del personal de los departamentos afectados.
- El análisis de la muestra del reclamo y la comparación de los resultados con las especificaciones del producto.
- La inspección de la documentación de producción pertinente al reclamo para identificar errores en el material o en el proceso. También puede ser necesario examinar la documentación de productos hechos en la misma época o que usaron el mismo material o equipo.
- El análisis de las muestras retenidas.
- Un reporte escrito de los resultados y descubrimientos de la investigación.

Una vez que se ha completado la investigación, la persona responsable de manejar el reclamo debe revisar toda la documentación y tomar una decisión final, consultando al personal de aseguramiento de calidad, regulación, desarrollo de producto y legal. Es posible que sea necesario modificar uno o muchos sistemas de la planta para eliminar la fuente del reclamo, la decisión final debe estar documentada e incorporada en el archivo de reclamos. El reporte final es un documento confidencial y la distribución debe estar estrictamente limitada.

### **17.3 Cómo Evaluar Reclamos**

Los métodos sugeridos para evaluar los reclamos incluyen:

1. Revisar el procedimiento para manejo de reclamos, para asegurar que es adecuado y que se está siguiendo.
2. Tomar una muestra de unos pocos reclamos y seguirlos a través del sistema usando los registros documentados.
3. Solicitar a la planta que le muestren la forma en que ellos procesarían un reclamo, usando un ejemplo hipotético.
4. Consultar si hay reclamos no documentados.
5. Juzgar si el número de reclamos parece razonable para el producto, como un indicador de que los reclamos no están siendo registrados.

6. Verificar los gráficos de control de los reclamos, revisar otras historias o tendencias.

#### **17.4 Aprendiendo de Otros**

Durante la auditoría a una planta, el auditor preguntó cuántos reclamos había recibido la planta y se le dijo que habían sido cuatro durante el año pasado, aparentemente, la mayor parte de los reclamos estaban siendo investigados en el punto inicial de contacto. ¿Sabemos si esos reclamos fueron manejados correctamente por otra persona? Esto podría ser un ejemplo de reclamos que no están siendo entregados a la persona correcta para una investigación apropiada.

El punto inicial de contacto fue la marca y siendo que el reclamo estaba relacionado con la estabilidad del producto; la marca no contactó a desarrollo de producto, ni a manufactura por lo cual esa investigación no fue conducida apropiadamente.

## **18 Seguimiento y Mejora de los Resultados de los Sistemas de Calidad**

La medición y el seguimiento de los resultados es un principio clave de la calidad total. Debemos saber cómo trabajan nuestros sistemas para poder establecer las prioridades en los esfuerzos de mejoramiento, esto es válido para todos los sistemas del negocio de la compañía, incluyendo la calidad.

Estos principios para el aseguramiento de la calidad requieren que se midan los resultados o se evalúe la efectividad. Cada operación en desarrollo de producto y en las plantas debe establecer sistemas de seguimiento de resultados que le darán la información necesaria para obtener el conocimiento preciso del estado actual y para identificar las necesidades de mejora.

**Buena Medición + Mejora Continua = Sistema de Calidad**

### **18.1 Principios Generales**

Una vez que la planta ha determinado qué es lo que desea medir para cumplir los requerimientos regulatorios o de la compañía, así como para identificar las oportunidades de mejora, ésta debe establecer un sistema apropiado para asegurar que la información correcta es obtenida a tiempo y que es analizada apropiadamente. Es importante que todo el personal del lugar entienda qué es lo que está siendo medido y las técnicas apropiadas de medición. Normalmente una persona en cada departamento debe ser designada como el dueño para cada sistema de medición, si la medición que está siendo rastreada se aplica al lugar en su totalidad, debiera haber solamente un dueño en la planta.

Para cada medición que se hace, se debe establecer una meta para que la organización conozca qué mejora es la esperada. En algunos casos dónde se acepta el resultado actual, se establece un nivel de acción. Este es el nivel hacia el cual debe presentarse una creciente atención en comparación con el parámetro de medición para prevenir una pérdida de control.

Durante las revisiones de resultados mensuales y semestrales, se discute la brecha entre los resultados actuales y los objetivos, conjuntamente con los ajustes necesarios del plan para asegurar que los objetivos son logrados en la fecha estipulada. Esto es llamado un análisis de diferencias.

## **18.2 Auditorías de Aseguramiento de Calidad**

Cualquier deficiencia identificada por el programa de automejora o por auditorías externas debe ser solucionada a través de acciones correctivas efectivas. Mediciones como el porcentaje de acciones correctivas completas, porcentaje de acciones completas a tiempo, y número de observaciones repetidas son buenos indicadores del comportamiento de la planta en esta área.

Todas las auditorías de aseguramiento de calidad deben incluir una hoja de calificación de los principios que aquí nos ocupan. Cada planta debe seguir sus calificaciones para analizar la tendencia de éstas. Se deben editar guías para asignar calificaciones según los requerimientos de cada planta y país.

Además de los sistemas de seguimiento local, aseguramiento de calidad sigue el puntaje obtenido en función de los principios evaluados de cada planta. A esta relación se le llama capacidad de aseguramiento de calidad (CAC).

$$\text{CAC} = \text{Puntos Obtenidos} / \text{Puntos Posibles} * 100$$

## **18.3 Incidentes de Calidad**

### ***18.3.1 Incidentes Reportados e Investigados***

Se definen tres tipos de incidentes de calidad que deben ser reportados a aseguramiento de calidad, a saber:

- Cualquier incidente de contaminación en el proceso o en el producto.
- Cualquier embarque inadvertido de producto.
- Cualquier caso dónde el producto haya sido inadecuadamente liberado para embarque.

La fecha de estos incidentes debe ser recopilada y reportada mensualmente a aseguramiento de calidad. En el caso de incidentes que involucren aspectos legales o de seguridad, riesgos de regulaciones locales o en aspectos de relaciones públicas, el incidente debe ser reportado dentro de las 24 horas siguientes al gerente de mayor rango en aseguramiento de calidad.

Cada incidente reportable debe ser ampliamente investigado por personal de aseguramiento de calidad bien informado de las operaciones. Esta investigación debe incluir la identificación de la causa original de incidente. El personal que conducirá estas investigaciones deberá estar entrenado en análisis multi causa.

Debe haber sistemas de seguimiento establecidos para controlar las fallas menos serias en los sistemas de operación. El análisis de estas fallas puede indicar las áreas de mejora, y la corrección de estas situaciones debiera reducir el número de incidentes reportables.

#### 18.3.1.1 *Investigación Multi Causa de Incidentes*

1. Encuentre la causa inmediata. Responda la pregunta: ¿Cómo interactuaron los equipos, herramientas, materiales, procedimientos y personas para causar este incidente? Identifique qué sistema de aseguramiento de calidad fue impactado. Luego responda las siguientes preguntas:
  - ¿Cubren los procedimientos adecuadamente esta situación?
  - ¿Ha recibido el empleado entrenamiento adecuado?
  - ¿Fue este un procedimiento o condición normal? ¿Una práctica normal? Si es así, ¿por qué esto no fue detectado antes de este incidente?
  - Si este procedimiento o condición fue detectado antes: ¿Qué acción preventiva se tomó? ¿Por qué ésta no fue efectiva?
  - Si el empleado se dio cuenta que la acción, procedimiento o condición que no cumplía con los requerimientos de calidad, ¿qué factores motivaron que el individuo continuara con su acción? ¿Pueden estos factores cambiarse para hacer menos deseable actuar cuando los requerimientos de calidad no están siendo cumplidos?
  - ¿Ha sido llevado a cabo un análisis para identificar las acciones apropiadas?
  - Confirme la identificación de los sistemas de aseguramiento de calidad impactados
2. Identifique la causa básica usando la descripción del incidente de calidad (si, no, puede ser)
3. Resuelva el problema para identificar las causas básicas. Continúe preguntando “¿Qué causó que esto pasara?” hasta que todas las causas hayan sido identificadas.
4. Desarrolle pasos a seguir para prevenir que vuelva a ocurrir. Identifique a las persona responsable de cada paso a seguir y la fecha de término objetivo para cada uno.
5. El seguimiento del reporte de situación debe estar terminado e incluido con toda la documentación apropiada del incidente cuando todas las acciones a seguir sean completadas.

### 18.3.1.2 Categorías de Causa y Causas Básicas

1. Procedimientos no relacionados con el equipo (proveedor o fabricante):
  - Procedimiento no existente
  - Procedimiento inadecuado, incluyendo frecuencia errónea y no validada
  - La persona no conocía el procedimiento o las expectativas de uso
  - La persona conocía los procedimientos pero no los siguió
2. Procedimientos del equipo (operación, mantenimiento, calibración, limpieza):
  - Procedimiento no existente
  - Procedimiento inadecuado, incluyendo frecuencia errónea y no validada
  - La persona no conocía el procedimiento o las expectativas de uso
  - La persona conocía los procedimientos pero no los siguió
3. Diseño del equipo (instalación, desempeño, dispositivos de seguridad):
  - No es competente, no validado
  - No es competente, validado pero no vigoroso
  - Imperfección en la construcción o instalación
  - Modificación no válida
  - Omisión de diseño incluyendo, pero no limitado, a falta de dispositivos de seguridad
4. Diseño de sistemas (externo a la planta):
  - Personal no es de planta, procedimiento inadecuado o no existente incluyendo no validado
  - Personal no es de planta, no conocían los procedimientos o expectativas de uso
  - Personal no es de planta, sabían los procedimientos pero no los cumplieron
  - Procedimientos no de planta y con frecuencia inadecuada
  - Criterio de éxito para el comportamiento del principio fallado
  - Falla de anticipar problemas regulatorios
  - Falla de entendimiento técnico
5. Medios
  - Falta de, o equipos de protección inadecuados

### *18.3.2 Seguimiento al Costo de los Incidentes*

Para evaluar apropiadamente la importancia de los incidentes de calidad debemos saber cuánto están costando nuestros incidentes. El más obvio es el costo directo del material fuera de calidad que se desecha, pero hay muchos costos menos obvios.

#### *18.3.2.1 Costo de Calidad*

1. Costo de fallas internas, dinero gastado para corregir fallas en el producto o servicio antes de que llegue al cliente (reproceso del producto en espera, desecho en línea, etc.)
2. Costo de fallas externas, dinero gastado en corregir fallas del producto o servicio después de que ha llegado al cliente (costos de garantía, reducción de precios para mover "segundos", pérdida de la confianza del cliente, etc.)
3. Costos de evaluación, dinero gastado en inspeccionar los productos y servicios para examinar los defectos y prevenir que lleguen al cliente (pruebas de laboratorio y en línea, prueba de material, etc.)
4. Costos de prevención, dinero gastado en actividades designadas a eliminar la posibilidad de producir defectos (desarrollo de producto y proceso, entrenamiento, etc.)

#### *18.3.2.2 Costo de Categorías de Calidad*

1. Costos de fallas internas, estos costos deben desaparecer si no existieran defectos en el producto o en los materiales durante la fabricación. Ellos incluyen:
  - Desperdicio: la pérdida neta en los resultados de la labor y los materiales del producto con defecto que no son recuperables. Esto incluye el costo de cualquier persona requerida adicionalmente debido a la presencia de defectos de rutina en el material o producto. También incluye el costo de volver o no a usar el material.
  - Reproceso: el costo de corregir el producto defectuoso para convertirlo en listo para usar.
  - Reanálisis: el costo de inspeccionar nuevamente y realizar los análisis una vez más en los productos que han sido reprocesados o han sido puestos en espera debido a dudas de su calidad.
  - Tiempos de detención, el costo de detenciones de producto resultante de los defectos.
  - Pérdida de producción, el costo de producción más alto de lo que puede lograrse mejorando los controles de proceso.
  - Disposición, el esfuerzo requerido para determinar si los productos o material no conforme es utilizable y tomar una

- disposición final. Esto incluye el tiempo de todos los individuos involucrados.
- Especificación de materias primas, el costo y esfuerzo asociado con la sobre especificación, bajo especificación o especificación errónea de materias primas.
2. Costo de fallas externas, estos costos deben desaparecer si no hubiera defectos. Ellos se distinguen de los costos de fallas internas por el hecho de que los defectos se encuentran después del embarque al cliente e incluyen:
    - Reclamos: todos los costos de recopilación, investigación y ajuste de los reclamos atribuibles a productos, material o servicio defectuosos. Incluye el seguimiento de material rechazado, comentarios de consumidores, órdenes imperfectas, etc.
    - Pérdida de negocio: el costo de publicidad, promoción, baja de precios y ofertas para atraer nuevos clientes para reemplazar aquellos perdidos debido a un producto defectuoso.
    - Responsabilidad legal: todos los costos involucrados en los reclamos hacia la compañía debido a defectos.
  3. Costo de evaluación: éstos son los costos incurridos para descubrir la condición del producto, principalmente durante la "primera etapa". Los costos incluyen:
    - Inspección del material, el costo de determinar la calidad de los materiales que entran; productos hechos por el vendedor, por inspección al recibirlos, por inspección en la fuente o por métodos de vigilancia.
    - Inspección y prueba, los costos de revisar la conformidad del producto a través de su secuencia en la planta, incluyendo la aceptación final y revisión de empaque y embarque.
    - Manteniendo la precisión del equipo, incluye el costo de operar el sistema que mantiene a las personas haciendo la prueba de medición, instrumentos y equipos de calibración, revisión de empaque y embarque.
    - Materiales y servicios, incluye el costo de productos consumidos a través de pruebas destructivas, materiales o químicos consumidos, fuera de los servicios de la agencia.
  4. Costo de prevención: éstos son los incurridos para mantener las fallas y costos de evaluación en un mínimo. Las categorías usuales son las siguientes:
    - Planeación de calidad: esto incluye el amplio conjunto de actividades que colectivamente crean el plan de calidad, de inspección, de confiabilidad, de sistema de información, y los

números especializados planes. Incluye la preparación de manuales y procedimientos necesarios para comunicar estos planes a todos los involucrados.

- Entrenamiento: los costos de preparar los programas de entrenamiento para alcanzar y mejorar el comportamiento con calidad en todos los departamentos.
- Control de proceso: incluye aquella puerta del control de proceso, la que es conducida para lograr la conveniencia en el uso, como distinguido de la productividad, seguridad, etc.
- Adquisición de información de calidad y análisis: el trabajo de hacer funcionar el sistema de recolección de información de conducto de la calidad. Incluye el análisis de información para identificar problemas de calidad, alarmas de sonido, estimular estudios, etc. También incluye los costos actuales de computadoras, software, apoyo técnico, etc.
- Reportando calidad, incluye el trabajo de resumir y publicar la información de calidad a la gerencia.
- Proyectos de mejora, el trabajo de estructurar y llevar a cabo programas para penetrar a nuevos niveles de rendimiento.

#### **18.4 Confiabilidad de la Calidad del Producto**

El sistema de confiabilidad de la calidad del producto incluye el seguimiento de los defectos del producto por defecto en variable y en atributo. Se espera que todas las variables y atributos incluidos en la tarjeta de fórmula o empaque estándar sean seguidos con este sistema.

La información del sistema puede ser usada para identificar las partes del proceso que requieren un mejoramiento. El objetivo es obtener niveles de defecto menores.

La información generada del cálculo del radio de capacidad y el objetivo  $z$  debe ser usada para depurar el proceso de manufactura. Todas las variables de la tarjeta de fórmula deben estar incluidas en el programa y deben ser desarrollados planes de acción para mejorar el proceso buscando controlarlos.

### **18.5 Cómo Evaluar el Seguimiento y Mejora de los Resultados de los Sistemas de Calidad**

Los métodos sugeridos para evaluar el seguimiento y mejora de los resultados de los sistemas de calidad incluyen:

1. Revisar el sistema de aseguramiento de resultados de auditorías para asegurar que:
  - Las calificaciones de los principios de calidad son asignadas y seguidas
  - Las deficiencias son adecuadamente identificadas y los planes de acción completados según el calendario
2. Revisar el sistema de seguimiento de resultados para los incidentes de calidad para asegurar que:
  - Todos los incidentes de calidad son apropiadamente informados e investigados
  - Los costos de los incidentes han sido calculados e informados
  - La causa original ha sido identificada para cada incidente
3. Revisar el sistema de seguimiento de resultados de la confiabilidad de la calidad en el producto para asegurar que:
  - Los sistemas de medición son entendidos por todo el personal de la planta
  - La información es seguida para el análisis de tendencia
  - Todas las variables y atributos están incluidos
  - Hay planes en la planta para controlar y mantener en control los procesos

### **18.6 Aprendiendo de Otros**

Canadá ha diseñado un sistema para reportar incidentes de calidad que involucra escribir los detalles directamente en una conferencia de correo electrónico. Ellos consideran que ésta ha llegado a ser una herramienta útil para la mejora y el aprendizaje. Gerentes de aseguramiento de calidad de otras localidades leen el reporte y luego evalúan sus propios sistemas para determinar si pudiera desarrollarse una falla similar.

## 19 Responsabilidad por Contratistas

Los contratistas son una parte importante de nuestros negocios. Existen muchos tipos de contratistas con los que hacemos negocios. Los contratistas pueden hacer, empacar, manipular, analizar, almacenar o distribuir nuestros productos, o cualquier combinación de éstos. La forma en que manejamos a los contratistas tiene un efecto significativo en gran parte de nuestro negocio. Las expectativas de calidad que debemos tener por nuestros contratistas no difieren de las expectativas que tenemos para nuestras propias instalaciones.

Este capítulo tiene por finalidad mostrar la importancia de evaluar a los contratistas para saber cuan bien son administrados por las plantas que los tienen bajo su responsabilidad. Si uno de los contratistas tiene a su vez contratistas, también se evaluará cuan bien nuestros contratistas administran a sus propios contratistas.

### 19.1 Principios Generales

Un representante de la compañía debe ser el responsable de asegurar que los estándares de aseguramiento de calidad son correctamente mantenidos por cada contratista. La planta que maneja el contrato o que tiene la primera responsabilidad por el trabajo del contratista, debería asegurar que a esta persona de la compañía se le ha asignado la responsabilidad de aseguramiento de calidad.

A todos los contratistas se les asignará una organización de aseguramiento de calidad de la compañía. Dicha organización de aseguramiento de calidad tendrá la responsabilidad primaria de:

- Liberar o rechazar productos terminados por el contratista
- Evaluar si los sistemas de aseguramiento de calidad son adecuados
- Mantenimiento de especificaciones y estándares para la producción
- Solución de cualquier problema de aseguramiento de calidad

Los contratistas deben tener, en la instalación, todos los sistemas de calidad requeridos, para asegurar el cumplimiento con la compañía y con los requerimientos regulatorios. Aun cuando no podemos insistir en que los contratistas usen los mismos principios que usamos en la compañía, nosotros esperaríamos que ellos cumplan estándares equivalentes. Es probable que ellos tengan sus propios sistemas para organizar su trabajo de calidad. Aun cuando es posible que no tengan un programa de auto mejora, se espera que tengan un programa de auditorías internas.

## **19.2 Sistema de Selección del Contratista**

Antes de firmar cualquier nuevo contrato, el contratista debe ser evaluado para determinar la fortaleza de sus sistemas de calidad y su habilidad para cumplir con los requerimientos de la compañía. Asimismo, antes de entregar un producto nuevo a un contratista establecido, será necesaria una nueva evaluación para asegurar que el contratista puede manejar cualquier requerimiento adicional para el nuevo producto. No se puede hacer un contrato en instalaciones de contratistas que no han sido auditadas y aprobadas para ese producto por una organización de aseguramiento de calidad de la compañía. Estas calificaciones de precontrato son realizadas por auditores calificados y son seguidos por reportes finales.

Se espera que la organización de aseguramiento de calidad de la compañía mantenga una lista de contratistas aprobados. Antes que cualquier planta u organización de desarrollo de producto comience a trabajar con un contratista, deberían verificar que el contratista aparezca en la lista antes mencionada; entonces, la organización de aseguramiento de calidad determinará si se requiere una nueva auditoría para el trabajo que se está considerando.

## **19.3 Rendimiento de la Producción Continua del Contratista**

Se espera que la persona de aseguramiento de calidad de la compañía para el contratista supervise el desempeño de estas operaciones. Dentro de esta responsabilidad tenemos:

- Niveles de defectos en atributos y variables
- Radio de capacidad y objetivo z
- Cumplimiento día a día con los estándares de calidad
- Evaluación de la documentación

Todos los contratistas deben ser auditados, al menos, una vez al año por un auditor de la compañía. Estas auditorías serán llevadas a cabo usando los mismos estándares que son aplicados en las plantas propias. Se espera que todos los contratistas reciban calificación de aceptable en los principios de aseguramiento de calidad, a aquellos con calificación inaceptable se les solicitará, ya sea mejorar sus rendimientos en aseguramiento de calidad a niveles aceptables, o bien se cesarán las operaciones en sus instalaciones.

La persona de la compañía con la responsabilidad de aseguramiento de calidad para cada contratista debe asegurar que se realice el seguimiento apropiado después de cada auditoría. La persona de la compañía deberá reunirse con el contratista para revisar sus planes y programa de acciones correctivas y debería asegurar que las correcciones propuestas sean adecuadas.

Es importante que los contratistas tengan estándares e instrucciones de manufactura actualizadas para asegurar el cumplimiento con la compañía y con los requerimientos regulatorios. Es responsabilidad de la compañía asegurar que el contratista tiene esta información y que la está usando en forma correcta.

Para asegurar que aquellos que manejan contratistas están al tanto de los estándares actuales del producto, ellos deben establecer un lazo con la organización de desarrollo de producto apropiada y deben estar en la lista de distribución de las tarjetas de fórmula y otros estándares emitidos por desarrollo de producto. Entonces, la organización de la compañía debe establecer un sistema de control para asegurar que, en la medida que se hacen cambios a las fórmulas o estándares, la nueva información es enviada al contratista y es implementada.

#### **19.4 Cómo Evaluar la Responsabilidad por Contratistas**

Los métodos sugeridos para evaluar la responsabilidad por contratistas incluyen:

1. Revisar que todos los contratistas que se están usando aparecen en la lista aprobada para el producto que se está manejando.
2. Verificar que exista un dueño de aseguramiento de calidad de la compañía para cada contratista.
3. Revisar las auditorías realizadas a los contratistas para asegurar una frecuencia establecida y el seguimiento adecuado.
4. Revisar los resultados siguiendo la información que se mantiene sobre cada contratista.
5. Preguntar cómo los contratistas se mantienen actualizados en los estándares y las fórmulas de la compañía.

#### **19.5 Aprendiendo de Otros**

Recientemente, se han visto muchos, muchos ejemplos de operaciones que no manejan a los contratistas en forma correcta. Esto queda en evidencia por el gran número de contratistas produciendo, manejando o distribuyendo nuestro producto sin ningún conocimiento de las organizaciones de aseguramiento de calidad, lo que pone en riesgo la satisfacción de nuestros clientes.

## Conclusiones

El liderazgo provee la guía en las organizaciones, así todos los departamentos saben claramente la dirección a seguir. Por lo tanto serán muy pocos los que se desvíen, deliberadamente, de las políticas de calidad; la coordinación entre las diferentes partes evitará los errores.

Permitir que el personal no entrenado o no calificado trabaje sin una estrecha supervisión es, efectivamente, crear una bomba de tiempo en la operación. Los errores pueden no aparecer inmediatamente, pero se acumularán en el sistema hasta que una correcta combinación de las circunstancias desencadene la falla catastrófica.

Un diseño adecuado es aquel en el que los flujos de materiales son lineales, es decir, en los cuales las materias primas, los productos a granel y las personas no se mueven significativamente a través de las áreas de producción la mayor parte del tiempo, minimizando así el riesgo de contaminación de productos, confusión y errores.

El control eficiente y efectivo de la emisión y actualización de las tarjetas de fórmula nos garantiza que no habrá errores debidos a la producción inadvertida con fórmulas erróneas. Los productos manufacturados sin tarjetas de fórmula pueden tener problemas de estabilidad e incumplimiento de las regulaciones.

El control de las tarjetas de fórmula es esencial ya que necesitamos asegurarnos que estamos haciendo no sólo el producto correcto sino que también está de acuerdo con los registros actuales.

La validación no efectiva de los procedimientos es comúnmente una fuente de contaminación, retrabajo, desperdicio y costo para la compañía, es por eso importante que se realicen las validaciones completas, adaptándose a las necesidades de los procesos tanto productivos como de información.

Los procedimientos de limpieza deben ser tales que aseguren la integridad del producto, esencialmente de aquellos que son microbiológicamente susceptibles y complejos. El sistema de mantenimiento nos debe garantizar que las áreas y equipos conservan a través del tiempo sus condiciones básicas de operación.

Las entradas del sistema deben ser efectivamente controladas y correctamente identificadas de tal forma que el proceso nos entregue el producto deseado, si alimentamos el sistema con defectos, el proceso por sí mismo no es capaz de entregar otra cosa que no sean defectos.

El control de la cuarentena, el estado de liberación y el etiquetado de materiales es crítico para asegurar la calidad del producto terminado.

El sistema de validaciones nos garantiza usar los procesos adecuados y mantener los equipos en óptimas condiciones de tal forma que seamos capaces de entregar el producto terminado tal y como las especificaciones y el mercado lo requieren.

Las limpiezas, verificación de éstas y el análisis en línea, nos ayudan a asegurar que empacamos confiablemente el producto con las condiciones y características necesarias para satisfacer los requerimientos de los clientes, así como libres de contaminación cruzada con otros productos o materiales.

Los procedimientos de inspección en línea son la fuente de control de calidad en el origen, por lo cual su diseño es crítico para asegurar que revisamos el producto cómo, cuándo y dónde es requerido.

Es muy importante que exista una clara y consistente separación de los lotes de producción con el fin de establecer parámetros que nos permitan identificar claramente el alcance de los posibles problemas con facilidad.

Para lograr sistemas robustos de almacenamiento y manejo de producto debemos ayudarlos, al menos inicialmente, eliminando las posibles fuentes de error o confusión, esta es la razón por la cual es necesaria la segregación física y el aislamiento de inventarios según el estado de aseguramiento de calidad en el que se encuentren.

El último punto de control dentro de la compañía para el producto son los laboratorios (antes de la prueba de desempeño por parte de los consumidores), entonces es clara la necesidad de tener los controles de laboratorio suficientes y bien implantados para asegurarnos que el producto es seguro, puro y efectivo.

Sabemos que se producen mejores productos cuando se hacen en un proceso capaz, es además el control de proceso una fuente importante de datos para enfocar los sistemas de mejora continua que nos asegure la preferencia de los consumidores por nuestros productos.

El control y liberación de producto son procesos que no admiten excepciones dado que el gran riesgo que corren nuestros consumidores y el prestigio de la compañía, que al final del día se traduce en permanencia en el mercado.

Es importante que se genere la cultura de registrar en las plantas todo lo que se hace y sus resultados e implicaciones, esto para establecer evidencia documentada que sirva de base para futuros casos o circunstancias, se debe vivir el espíritu de "Si no está escrito, no se hizo". Así, se evitará retrabajo, reprocesos y desgaste de los recursos inproductivamente, pues ya se había realizado esa tarea anteriormente.

El programa de automejora no hace sentido por sí solo, es la oportunidad de aprender de los procesos, de los requerimientos reguladores e ir más allá del qué, llegando hasta el por y para qué. Este esfuerzo será infructuoso si las acciones correctivas no son aquellas que solucionan el problema de raíz y si efectivamente lo son pero no son completadas.

Los reclamos son una retroalimentación directa del desempeño del producto por quien se ve directamente involucrado el cliente; es por tanto importante que se le dé el seguimiento adecuado, lo que incluye: la investigación, los contactos adecuados, las recomendaciones y la ejecución de las mejoras que resulten de ser éste el caso.

Es deseable tratar de anticiparse a los hechos en cuanto a los incidentes de calidad, esto se puede hacer mediante un estricto seguimiento y análisis de tendencia de los sistemas de calidad con el afán de mejorarlos antes de suceda la falla y si ésta sucede aseguramos que es documentada en su totalidad y nos ha dejado aprendizajes, es decir, medidas correctivas efectivas.

Es necesario considerar que los contratistas efectúan operaciones en las cuales el nombre y prestigio de la compañía está de por medio, por lo tanto nos debemos asegurar, primero, que conocen los principios de calidad y los sistemas que de ellos emanan, después que los entienden y posteriormente que los aplican y son validados en función de éstos.

Hemos hablado mucho de lo que debe ser y por motivos de flexibilidad para cada organización al implementar sistemas de calidad alineados con los principios en esta tesis descritos no se han tocado ejemplos concretos de la aplicación de estos principios; sin embargo en la siguiente tabla destacamos los beneficios de la implantación de los principios de aseguramiento de calidad en una planta de la industria de transformación para el sector de productos farmacéuticos.

	1997	1998	1999
	RC	Obj	CSL
Variables cumpliendo criterios	14.3%	34.7%	45.7%
Defectos de Variable por 1MM	19,972	11,324	1,665
Defectos de Atributo por 1MM	7,392	5,491	1,715
Defectos en el producto	27,364	16,815	3,380
Producción en cajas estadísticas (MSU)	3,732	5,331	7,108
Capacidad de Aseguramiento de Calidad	75%	89%	92%

Cómo podemos observar se ha incrementado en dos años el 23% en la capacidad de aseguramiento de calidad de la planta, se aumentó a razón del 220% las variables cumpliendo criterios de control de proceso (RC y Obj. Z). Los defectos se han disminuido dramáticamente de 27,364 a 3,380 lo que significa una reducción del 88% en las partes por millón calculadas estadísticamente.

Estos resultados de los sistemas de aseguramiento de calidad, desarrollados en función de los principios que nos ocupan para dicha planta en lo particular, le han dado la oportunidad de explorar nuevos mercados internacionales convirtiéndola en la fuente de suministro de productos farmacéuticos para toda América desde Canadá hasta Argentina.

Los resultados de calidad también se reflejan en los índices de productividad que van de 4.3 a 8.7 miles de cajas estadísticas por persona (en el mismo periodo revisado), situación que se relaciona directamente con el costo de operación de la planta, el cual por este efecto disminuyó aproximadamente \$3.00 dólares por caja estadística. Es importante mencionar que estos son los resultados cuantitativos de la implantación de sistemas de calidad alineados con los principios de aseguramiento de calidad que hemos discutido, sin embargo existen resultados de igual o mayor magnitud en el factor cualitativo que se refiere principalmente a la forma como en que se dan estos resultados, la motivación de la gente, el espíritu de cero defectos, la pasión por ganar y particularmente la mejora continua. Estos son valores personales que se han ido desarrollando en nuestros colaboradores a través del ejercicio de las herramientas para la calidad.

Estos resultados, ciertamente benefician a la organización, pero el impacto principal es observado en el individuo que ha traducido estos principios de aseguramiento de calidad de la compañía en valores o principios de operación personales. De ahí concluimos que: "Si los sistemas son efectivamente concebidos, la calidad, primero se aprende, después se ejecuta y si logramos explotar al máximo el potencial de nuestros colaboradores y de los sistemas lograremos no tan sólo eso sino que se viva en todas y cada una de las actividades día tras día".

## Bibliografía

- BHOTE, Keki R.; World class quality: using design of experiments to make it happen; Amacom; Nueva York Estados Unidos 1991; 224 p.
- BROWN, Sam; The product liability handbook: prevention, risk, consequence and forensics of product failure; Van Nostrand Reinhold; Nueva York Estados Unidos 1991; 656 p.
- BUGGIE, Frederick D.; New product development strategies; Amacom; Nueva York Estados Unidos 1981; 165 p.
- BUREAU OF NATIONAL AFFAIRS, Washinton D.C.; The consumer product safety act: text, analysis, legislative history; Bureau of National Affairs; Estados Unidos 1973.
- BURKHOLZ, Herbert; The FDA Follies; Basic Books; Nueva York Estados Unidos 1994; 228 p.
- BUSH, Donald J.; The streamlined decade, G. Braziller, Estados Unidos 1995; 214 p.
- CROSBY, Philip B.; Quality is free: the art of making quality certain; McGraw-Hill Book Co.; Nueva York Estados Unidos 1979; 309 p.
- EUREKA, William E. et.al.; The customer-driven company: Managerial perspective on quality function deployment; Burr Ridge Irwin; Estados Unidos 1994; 148 p.
- GARVIN, David A.; Managing quality: the strategic and competitive edge; Cillier Macmillan; Nueva York Estados Unidos 1988; 319 p.
- GOETSCH, David L.; Modern manufacturing processes; Delmar; Estados Unidos 1991.
- GROOCOCK, J.M.; The chain of auqlity: market dominance through product superiority; Wiley; Nueva York Estados Unidos 1986; 390 p.
- GRUENWALD, George; New product development: what really works; Crain Books; Chicago Estados Unidos 1985; 414 p.
- HUGHES, Thomás A.; Measurement and control basics; Research Triangle: Instrument Society of America; Carolina del Norte Estados Unidos 1988; 306 p.
- HUNTER, Beatrice Trum; The mirage of safety: food additives ans federal policy; Arc Books; Estados Unidos 1966; 322 p.

HUSCH, Tony et.al.; That's a great idea : the new product handbook: how to get, evaluate, protect, develop and sell new product ideas; Gravity Publications; California Estados Unidos 1986; 228 p.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION; ISO quality standards collection: a Global compilation; Global Publications; California Estados Unidos 1991.

JABLONSKI, Joseph R.; Implementing total quality management: competing in the 1990s; Technical Management Consortium; Estados Unidos 1992.

JURAN, Joseph M.; Juran on planning for quality; Collier Macmillan; Nueva York Estados Unidos 1988; 341 p.

CENTER FOR DRUGS AND BIOLOGICS, Food and Drug Administration: Department of Health and Human Services; Guide line for submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances; U.S. Department of Health and Human Services; Rockville, Md. Estados Unidos 1997; 60 p.

JURAN, Joseph M.; Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services; Maxwell Macmillan International; Nueva York Estados Unidos 1992; 538 p.

KOSSOFF, Leslie L.; Closing the gap: the handbook for total quality implementation; LLK Associates; California Estados Unidos 1992; 116 p.

LUCAS, Scott; The FDA; Millbrae Celestial Arts; California Estados Unidos 1978; 184 p.

LYNN Gary S.; From concept to market; Wiley; Nueva York Estados Unidos 1989; 248 p.

MINGO, Jack; How the Cadillac got its fins: and other tales from the annals of business and marketing; HarperCollins; Nueva York Estados Unidos 1994; 228 p.

NEAL, Harry Edward; The protectors: the story of the Food and Drug Administration; J. Messner; Estados Unidos 1968; 190 p.

PULOS, Arthur J.; American design ethic: a history of industrial design; Cambridge, Mass.: MIT Press; Estados Unidos 1983; 441 p.

SCHONBERGER, Richard; World class manufacturing: the next decade: building power strength and value; Free Press; Estados Unidos 1996.

SHAMES, William H.; Venture management: the business of the inventor, entrepreneur, venture capitalist, and established company; Free Press; Nueva York Estados Unidos 1990; 289 p.

SHINSKEY, F. Greg; Process-control systems: application, design, adjustments; McGraw-Hill, Nueva York Estados Unidos 1989; 367 p.

SMITH, Gerald; Statistical process control and quality improvement; Prentice Hall; Nueva Jersey Estados Unidos 1995; 573 p.

SURAK, John G.; Improving quality and reducing production costs with statistical process control; Cooperative Extension Service: Clemson University; Carolina del Sur Estados Unidos 1992; 16 p.

SUZAKI, Kiyoshi; The new manufacturing challenge: techniques for continuous improvement; Collier Macmillan Publishers; Estados Unidos 1987.

TOWNSEND, Patrick L. et.al.; Commit to quality; Wiley; Nueva York Estados Unidos 1990; 221 p.

VIALE, J. David; Basics of manufacturing: fundamental concepts for decision makers; Crisp Publishers; California Estados Unidos 1995, 115 p.