

50524  
61



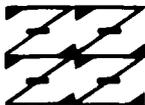
# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

"GUIA DE AUDITORIAS A LABORATORIOS DE CONTROL DE CALIDAD FISICOQUIMICO Y MICROBIOLOGICO"

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**  
P R E S E N T A  
**ERNESTO ADAN LEYVA GIL**

UNAM  
FES  
ZARAGOZA



LO MARCA S/1  
DE NUESTRA INDEPENDENCIA

ASESORES: QFB FRANCISCO TOMAS DELGADO CRUZ  
Q.F.I. JOSE LUIS CALDERON DELGADO

MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2009

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**....A mi Madre:**

"Para agradecer lo que me ha dado, podría escribir un libro con las cosas que quisiera decirle, pero veo que puedo resumirlo con decir que **todo lo que soy y todo lo que tengo se lo debo a usted y a Dios.....Muchas gracias mamá**".

**....A mis hermanos Adriana, Fabiola y Juan Manuel:**

"Junto a ustedes he tratado de aprovechar todo lo que he vivido y también han sido mi aliciente para luchar en la vida; les debo también parte de mi formación personal y profesional por el apoyo y cariño recibidos, además de haberme dado la dicha de conocer a **mis sobrinos....Muchas Gracias**"

**....A mi familia:**

"Por haberme dado la oportunidad de aprender tanto de ustedes, el ánimo que a veces me faltó y el apoyo que siempre recibí....Muchas Gracias"

**....A todos mis amigos:**

"Sin duda alguna, a ustedes les debo también mucho de mi vida y quisiera agradecerles de alguna forma el bien que me han hecho tanto en los buenos como en los malos ratos....**Muchas Gracias**"

**....Mami, Papi, Caro y Jaime:**

"Se las quedé a deber, pero se que donde quiera que estén sabrán que estoy muy contento y agradecido con todo lo que de ustedes recibí; tengo la seguridad que algún día y en algún lugar nos veremos....**Muchas Gracias**"

**...A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza:**

"Todo lo que he logrado tampoco hubiera sido posible si no estuvieras tu mi querida escuela, profesores y amigos de actividades deportivas que me permitieron crecer como profesional y como un ser humano con convicciones y en armonía con mi entorno, dándome la oportunidad de poder hacer algo por mi gente, mi país y mi mundo ....**Muchas Gracias**"

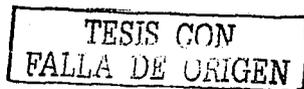
**E r n e s t o**

B

## Índice

1. Marco teórico.....	1
1.1 La Calidad y su Aseguramiento.....	2
1.2 Costos de Calidad.....	3
1.3 Mejoramiento del Proceso.....	5
1.4 Auditoria de la Calidad.....	5
1.5 Normatividad Internacional.....	14
1.6 GMP's y cGMP's.....	17
1.7 Regulaciones internacionales.....	20
1.8 ISO 9000.....	21
1.9 GLP's e ISO 9000.....	23
1.10 Equivalentes internacionales de ISO 9000.....	24
1.11 Normatividad Nacional.....	24
1.12 Organismos Certificadores.....	26
1.13 Catálogo de Normas Mexicanas.....	26
2. Planteamiento del problema.....	29
3. Objetivos.....	31
4. Material.....	32
4.1 Metodología.....	33
4.2 Diagrama de flujo.....	35
5. Resultados y Análisis.....	36
6. Conclusiones y Sugerencias.....	50

C



Anexo 1.....	52
Anexo 2.....	60
7. Bibliografía.....	66

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1. MARCO TEORICO

El incremento de la competencia mundial ha llevado a las organizaciones industriales, comerciales, de servicios o gubernamentales a enfrentarse con expectativas de los clientes o usuarios cada vez más exigentes.

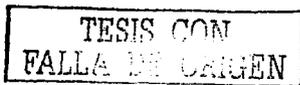
Para ser competitivas y mantener beneficios económicos, las organizaciones han recurrido a la calidad, que les permiten no sólo competir en un determinado mercado, sino ganar dicha competencia al obtener contratos, aumentar sus ventas y obtener el reconocimiento de los consumidores.

El esfuerzo que han realizado las empresas al implantar un sistema de calidad, les asegura que sus productos y servicios mantengan su calidad en forma permanente y cumplan con las expectativas del cliente e inclusive las superen. Lograr esto no es fácil, involucra un ambiente en la forma de ser de la empresa enfocando sus esfuerzos al cliente y armonizando adecuadamente las actividades de la misma.

Se entiende por **sistema de calidad**, a la estructura orgánica, las responsabilidades, los procedimientos, los procesos y los recursos necesarios para implantar la administración de ésta; es decir, que se incluyen las actividades necesarias para proporcionar la confianza de que se cumplirán todos los requisitos que establece dicho sistema<sup>1</sup> o de otra forma:

“Es la estructura organizacional, las responsabilidades, los procedimientos, los procesos y los recursos necesarios para implantar la administración de calidad”

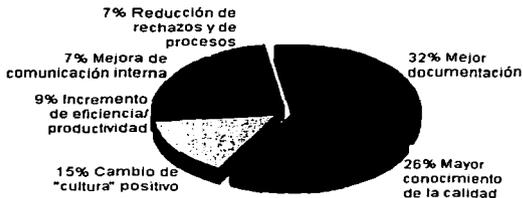
Es importante resaltar la conveniencia de que el sistema no sea más amplio de lo necesario para alcanzar los objetivos de calidad. Para un organismo está diseñado principalmente para satisfacer las necesidades de administración interna y es más amplio que los requisitos de un cliente particular quien evalúa únicamente la parte del



sistema de calidad que le concierne. <sup>2</sup>

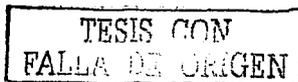
Un sistema de calidad considera las interacciones humanas como una parte decisiva, por lo que desarrolla las habilidades y capacidades del personal y lo motiva para mejorar la calidad y satisfacer las expectativas del cliente con relación a la imagen, cultura de calidad y desempeño de la organización. <sup>1</sup> Obliga a la interrelación real entre el cliente y el proveedor; interrelaciona cada una de las áreas de la compañía y minimiza el factor de error en la toma de decisiones en toda la organización, ya sea para situaciones cotidianas o especiales.

La implementación de un Sistema de Calidad puede traducirse en mejoras para la organización y puede verse una estimación gráfica de la siguiente manera: <sup>3</sup>



### 1.1 LA CALIDAD Y SU ASEGURAMIENTO.

Desde tiempos remotos, la calidad del producto era asegurada por la manufactura del producto, seguida de la evaluación de muestras de producto terminado tomadas al azar por el departamento de control de calidad. Pero ahora se sabe que el análisis de muestras de producto terminado es inadecuado para detectar ciertos tipos de defectos en los productos.



Los defectos tienden a aparecer a través de todo el lote en una forma relativamente uniforme; otros están distribuidos al azar en el lote y generalmente en forma aislada. Muchos de los defectos al azar son difíciles y a veces imposibles de detectar mediante muestreo y análisis.

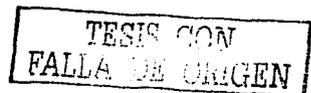
A partir de estos inconvenientes se hace necesario tomar medidas adicionales para proporcionar la garantía de calidad del producto<sup>4</sup>. Para muchas organizaciones en el mundo es sabido que para poder asegurar la calidad de sus productos es necesario invertir.

## **1.2 COSTOS DE CALIDAD.**

**1.2.1 Costos de prevención.** Son los gastos efectuados para prevenir fallas y/o reducir costos de planeación. Un ejemplo de este tipo de actividades son las siguientes: planificación de la calidad, sistemas de aprobación de proveedores, entrenamiento, documentos como PNO's Procedimientos Normalizados de Operación y monografías, mantenimiento preventivo, calibración, sanitización, validación del proceso, **auditorías y autoinspecciones**, revisiones de datos y análisis de tendencias, etc.

**1.2.2 Costos de evaluación.** Son aquéllos costos relacionados con la inspección, los análisis y la evaluación de la calidad como: inspección de materias primas y material de acondicionamiento, de materiales en proceso y de producto terminado, además de ensayos de estabilidad.

**1.2.3 Costos de fallas internas.** Son aquéllos costos asociados con material que no cumple con los estándares de calidad y que por una u otra razón aún se encuentran en posesión de la compañía sin ser usados en ninguna parte del proceso como: rechazos, reprocesos, reinspecciones, repetición de ensayos, mermas, productos con



problemas, eliminación de material que no cumple con el estándar, etc.

**1.2.4 Costos de fallas externas.** Son costos asociados con una desviación de los procedimientos (condición no conforme) después de que el producto ha salido al mercado como es en el caso de: un retiro de productos del mercado (**recall**), quejas y en general devoluciones debidas a problemas relacionados con la calidad.

Una estimación conservadora de los **costos de calidad** en la industria farmacéutica los sitúa alrededor del **10-15%** de los costos totales de fabricación<sup>5</sup>.

Mientras que los costos que pueden medirse son altos, los costos ocultos pueden ser aún mayores. Considerando el costo debido a los retiros de mercado, a reclamos y demandas legales, un retiro puede arruinar un producto o una compañía y, en el mejor de los casos, puede empañar la reputación del producto y de la compañía misma, ocasionando una disminución de las ventas y del beneficio que este otorga a sus fabricantes.

Además, es importante resaltar que si hay problemas persistentes de rechazos en una empresa, puede afectarse negativamente a la moral y crear fricciones entre departamentos y entre trabajadores, situación que tarde o temprano originará problemas en el rendimiento de la compañía.

Es obvio que un proceso validado, controlado y **auditado** constantemente, ocasionará menos problemas internos, menos rechazos, reprocesos de lotes, reanálisis, reinspecciones y mermas. La validación y los **programas de mejora continua** permiten hacer el trabajo bien desde el principio, una sola vez y tener amplio control del mismo. Además, un procedimiento controlado y científicamente estudiado evita que cualquier producto defectuoso sea enviado al cliente; por lo tanto no hay retiros ni reclamos y los costos de calidad se ven drásticamente reducidos.

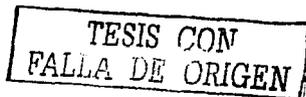
### 1.3 MEJORAMIENTO DEL PROCESO.

Cuando un proceso es estudiado a fondo, se encuentra inevitablemente alguna manera de optimizarlo. Se puede definir la optimización del proceso como hacer el proceso tan efectivo, perfecto o útil como sea posible al mínimo costo. La optimización de instalaciones, equipos, sistemas, materiales, etc., da como resultado un producto que cumple con las especificaciones de calidad al menor costo. Algunas áreas donde la experiencia indica que la optimización es posible incluyen<sup>6</sup>:

- Reducción de tiempos de esterilización como consecuencia de estudios de la carga biológica, validación y control de autoclave.
- Reducción de tiempos de mezcla.
- Reducción de sobrellenado de líquidos, conociendo los límites y posibilidades del equipo de llenado.
- Procedimientos analíticos más rápidos y más exactos.
- Mejores especificaciones para productos y componentes como resultado de cuestionar y desafiar las especificaciones mismas.
- Programas de mejora continua y autoinspecciones.
- Auditorias.

### 1.4 AUDITORIA DE LA CALIDAD.

**1.4.1 Antecedentes.** El valor principal de un programa de control de calidad debe basarse en la satisfacción expresada por un consumidor sobre los artículos que ha adquirido de la compañía. En un sentido estricto, el comprador representa la "etapa final" para las actividades de Control del producto de la compañía.<sup>5</sup>



Esta satisfacción del consumidor puede verse reducida por el número y la seriedad de sus reclamaciones. Pero el lapso que transcurre entre la fabricación del bien y la recepción de la comunicación con la satisfacción del cliente sobre los artículos ya producidos, es demasiado largo; tanto los datos de control, como los informes de las reclamaciones tienen un valor importante, principalmente para conocer las tendencias de la calidad durante un proceso de manufactura de larga duración. Como una guía para la acción correctiva inmediata, se requiere de datos inmediatos de esa satisfacción del consumidor, ya que es posible que se hayan producido centenares de artículos con un determinado defecto, antes de que puedan recibirse las reclamaciones del consumidor sobre los primeros artículos que se le remitieron con ese defecto.

Ya que proporciona los datos del punto de vista del cliente con un sentido de anticipación, la **auditoria de calidad** ha asumido una importancia creciente como técnica de control del producto.

**1.4.2 Auditoria de Calidad.** Uno de los principales desarrollos del control de calidad moderno es el crecimiento, tanto en concepto como en técnica, de la función de la auditoria de calidad. Hoy, el implementar y llevar a cabo estas auditorias es una de las áreas más importantes del Aseguramiento y Control de la Calidad y se puede definir como sigue:

"La auditoria de calidad es la evaluación para verificar la efectividad del control"<sup>5</sup>, o "Examen sistemático e independiente para determinar si las actividades de calidad y sus resultados cumplen las disposiciones preestablecidas, si éstas son implantadas eficazmente y si son apropiadas para alcanzar los objetivos" <sup>2</sup>

La auditoria de calidad no es una forma distinta de la inspección de partes ni un

procedimiento más elaborado para la evaluación de vendedores. En el pasado, algunas industrias trataron de levantar las prácticas de control del producto en la línea llamándolas "auditorias", pasaron por alto la función básica de la revisión de objetivos con la que la auditoria de control moderna contribuye al control de calidad actual.

La auditoria de calidad significa, en algunas de sus formas, la inspección de la inspección de partes, las pruebas de las pruebas de productos y el procedimiento para evaluar los procedimientos. El propósito no es la duplicación de los controles de producto o proceso, sino la seguridad y garantía de que hay control.

La auditoria de calidad se aplica esencialmente, pero no esta limitada, a un sistema de calidad o a elementos del mismo. También es aplicable a procesos, a productos o a servicios. Tales auditorias son a menudo llamadas "Auditoria del sistema de Calidad", "Auditoria de Calidad de Proceso", "Auditoria de Calidad de Producto" y "Auditoria de Calidad de Servicio". Son efectuadas por personal que no tiene responsabilidad en las áreas auditadas, pero preferentemente trabajando en cooperación con el personal de esas áreas.

Uno de los mayores propósitos de éstas es evaluar la necesidad de mejoramiento o acción correctiva; no debe confundirse con actividades de vigilancia de la calidad o de inspección, efectuadas con el propósito de control de proceso o aceptación del producto<sup>2</sup>

Existen algunas consideraciones en el establecimiento de las auditorias de calidad para lograr los objetivos del programa de calidad y como ejemplo se pueden mencionar las siguientes<sup>5</sup>:

- *Propósitos de calidad.* Deben establecerse de manera que incluyan auditorias que estén dirigidas hacia el producto, el proceso, una variedad de áreas específicas.

procedimientos y el sistema de calidad en sí.

- *Desempeño de la auditoría de calidad.* Es importante diseñar las auditorías de tal manera que puedan ser ejecutadas por un sólo ingeniero de control de proceso, un grupo de la función de calidad, un equilibrio multifuncional de la planta, un equipo de toda la compañía traído de otras plantas, una organización externa, etc.
- *Frecuencia de auditorías.* Hay que tener en cuenta la frecuencia de ejecución ya que las auditorías pueden ser desempeñadas con frecuencias predeterminadas: diario, semanal, mensual, trimestral, etc. y también aquellas efectuadas sin previo aviso.
- *Reporte y documentación sobre la auditoría de calidad.* Las auditorías son medidas cuantitativamente en números indexados o reportados en un documento resumido (con datos tanto cuantitativos como cualitativos) medidos en términos de tendencias comparativas mostrando mejorías o deterioro, o evaluadas en términos de estándares de desempeño.
- *Auditoría de acción correctiva (seguimiento).* Se deben considerar siempre las acciones correctivas identificadas explícitamente por producto, área, proceso, componente organizacional, programa de tiempo y responsabilidad de seguimiento.

Existen además diferentes técnicas para evaluar la **efectividad de la auditoría**, las cuales dependen, obviamente, del sistema evaluado. A continuación se puede observar un ejemplo de la gama de posibilidades existentes:

**1.4.3 Auditorías de Producto.** Esta auditoría es una técnica para la evaluación de una muestra relativamente pequeña (uno o dos lotes de producto) sobre la que se han efectuado ya todas las operaciones existentes del proceso, pruebas e inspecciones y que espera embarque. Esta evaluación se ejecuta de acuerdo a un plan

cuidadosamente establecido. Se evalúan todas las características de calidad que hayan sido examinadas previamente. Se efectúan también ciertas pruebas adicionales de vida, ambientales y de confiabilidad que no pueden ser desarrolladas bajo condiciones de producción normales. El examen del producto bajo condiciones de uso centradas al cliente es la orientación para los pasos de la auditoria.

Cuando sea necesario, se hace el trabajo en instalaciones cuyo propósito primordial es el desempeñar auditorias. Sin embargo, el trabajo de este tipo de auditoria puede, bajo algunas circunstancias, llevarse a cabo directamente al final de la línea de producción; así mismo, en el caso de producto donde algunos componentes quedaron "encapsulados" en el producto terminado, puede tomar lugar en algunas áreas dentro del proceso. La ubicación depende del lugar donde las características de calidad puedan ser mejor evaluadas con la efectividad técnica requerida y la objetividad necesaria.

La frecuencia de auditoria debe ser relacionada al volumen de producción y a las condiciones de tiempo cíclicas de la producción. En el caso de grandes volúmenes de producción con ciclos de cortos, la frecuencia de la auditoria debe ser diaria, tomando en cuenta los rápidos cambios de calidad que pueden suceder bajo condiciones de grandes volúmenes. Para los insumos con volumen de producción medio se programarán auditorias semanales. Las auditorias mensuales pueden requerirse para insumos con ciclos de producción largo. Sin embargo, los ciclos de auditoria mayores a un mes resultarían en un lapso demasiado largo para poder evaluar objetivamente posibles deterioros en las prácticas de control.

En ciertos productos, como algunos alimentos, donde las características cualitativas son de particular importancia, se requerirá de un grupo de personas de la

planta experimentado para lograr una auditoría objetiva y efectiva. Puede mencionarse, por ejemplo, que en los productos como los automóviles, la auditoría incluirá pruebas de uso en caminos, ejecutadas por personal experimentado<sup>5</sup>.

Durante la planeación de auditoría del producto, se clasifica a cada característica de calidad de acuerdo a su importancia y se establece una serie de "no conformidades" o desviaciones a procedimientos, ponderados de acuerdo a la importancia de las características de calidad. Dependiendo de las circunstancias de la planta y de su enfoque, este sistema puede, por ejemplo, establecer una base de 100 como "sin discrepancia en la calidad del producto" y luego se reduce por las "no conformidades" encontradas durante la auditoría. Los detalles reales de la estructura de deméritos dependerán de las condiciones particulares de la planta, producto, cliente y mercado y debe ser establecido en cada planta para estas condiciones específicas.

Los datos de la auditoría se analizan cuidadosamente para identificar las áreas que necesitan una investigación de diseño, proceso, métodos de control o procedimientos. Además para definir cuales requieren de una acción correctiva crítica. Estas acciones se convierten en un área central de la planta y del programa de acción correctiva o mejora continua de la compañía.

**1.4.4 Auditoría de procedimientos.** Una técnica importante del control de procesos es la implementación de las auditorías a procedimientos. Estas auditorías operan como una técnica para la verificación y examen formal, de acuerdo al plan de auditoría específico, de que los procedimientos detallados en el plan de calidad se están siguiendo. El propósito principal es la seguridad de la ejecución efectiva de todos los aspectos del procedimiento de calidad. Sin embargo, si se da el caso, se hará la identificación de que el diseño de procedimientos es inadecuado y debe ser revisado

para mejorarlo.

El plan de auditoría se diseñará para ser dirigido a áreas clave del procedimiento, que puede incluir, dependiendo de los requisitos de la planta, diferencias en la frecuencia de las auditorías que se requieran para ciertos procedimientos. Puede dirigirse tanto a ciertos procedimientos individuales clave (como el entrenamiento en de calidad para los empleados) como para aquéllos grupos de procedimientos que, por ejemplo, recaen sobre áreas como las siguientes<sup>5</sup>:

- Documentación y registros de calidad en el proceso
- Equipo de proceso de manufactura y mantenimiento de herramientas
- Equipo de información de la calidad, mediciones y calibraciones
- Conformidad con los requisitos del proceso
- Prácticas de manejo de materiales y almacenamiento
- Pruebas de la conformidad del producto a las especificaciones aplicables y a los estándares de calidad y a otras áreas similares clave.

La frecuencia de las auditorías se establece con base al promedio de posibles cambios en las operaciones (como variación en el volumen de producción, rotación de empleados, nuevas introducciones a la producción, etc.) que impactarán en la planta. En operaciones de desarrollo rápido, algunos procedimientos pudieran requerir auditorías mensuales (entrenamientos para empleados, calibraciones y mantenimientos de equipos); a partir de estos pueden requerirse auditorías trimestrales o semestrales.

El desempeño de auditorías de grupos de procedimientos con impacto multifuncional importante (como las pruebas de conformidad del producto a las

especificaciones aplicables y a los estándares de calidad) serán realizadas por un equipo de auditoría compuesto de representantes funcionales junto con ingeniería de control de procesos.

Además de realizar las auditorías de procedimientos programadas de acuerdo a un calendario establecido, realizarlas sin previo aviso y sin programar pueden representar un área importante en el programa general de la compañía. Es importante resaltar que **el objetivo no es vigilar como policía sino el que la auditoría no se convierta en algo rutinario**<sup>5</sup>.

Debe establecerse un programa de mediciones para las auditorías. Puede implicar la identificación de categorías como excelente, satisfactorio, malo e inaceptable, con definiciones claras de cada uno que podrán ser aplicadas a cada procedimiento como resultado de los descubrimientos de las auditorías. También se establecen promedios cuantitativos directos cuando sean apropiados para el procedimiento, por ejemplo asignar una calificación promedio de 100 cuando no se encuentren desviaciones.

Durante la evaluación de la auditoría, se evalúa por esta estructura de medición haciendo identificaciones para cada desviación de la práctica del procedimiento. Hay que elaborar cuidadosamente registros de cada medición, incluyendo la documentación que aplique.

Se debe proporcionar un reporte preliminar de los resultados de la auditoría a los gerentes y supervisores del área bajo inspección inmediatamente después de finalizar la auditoría. Esto permitirá que todas las actividades realizadas sean lo más visibles posible, permite revisión y discusión y cualquier acción correctiva que sea necesaria.

El reporte formal y documentado de la auditoría de procedimientos se proporcionará entonces a todos los individuos clave, identificando claramente las

acciones correctivas, recomendaciones y responsabilidades para dicha acción preferentemente con fechas compromiso.

En la medida de lo posible, los resultados de estas auditorías deben ser cuantificados como puntuaciones y graficarse para indicar las tendencias del control administrativo de los procedimientos de calidad.

**1.4.5 Auditorias del Sistema de Calidad.** Este tipo de auditorias establece la efectividad de la implementación del Sistema de Calidad y determina el grado hasta el cual se cumplieron los objetivos del sistema. La auditoria esta orientada hacia el sistema, en vez de hacia el producto. Son un área importante de la Administración y Aseguramiento de la calidad y se ejecutarán de acuerdo con un programa totalmente estructurado que incluirá la evaluación de todas las actividades clave del sistema.

Normalmente es ejecutada por un equipo multifuncional. Es recomendable que tengan la participación de uno o varios miembros de la alta gerencia de la compañía. La frecuencia dependerá de las circunstancias y siempre se programará de forma que se lleve a cabo la medición total del sistema dentro de un marco de tiempo, de manera que no se preste a quedar interrumpida por cualquier eventualidad<sup>5,7</sup>.

El reporte estará formalmente documentado y se enviará a todos los individuos y grupos clave y a la alta gerencia de la planta y compañía. Se identificarán las áreas de debilidad de la implementación del sistema; se establecerán los pasos de acción correctiva necesarios y se propondrán responsabilidades para mejoría. Se identificarán las áreas en la que el sistema de calidad en si tiene deficiencias de forma que puedan llevarse a cabo las mejoras necesarias en el diseño del sistema. Los pasos de acción correctiva son una parte integral de los programas de alta prioridad administrativos y de ingeniería de la compañía. La auditoria de seguimiento en estas

áreas necesarias será un parte integral del programa para asegurar que de hecho se han llevado a cabo las mejoras necesarias.

**1.4.6 Otras áreas de auditoria de calidad.** Las necesidades de la planta o compañía pueden requerir que el principio básico de la auditoria de calidad se aplique a áreas particulares, ya sean periódicamente o en una base unitaria. Como ejemplo, se pueden mencionar las siguientes:

- **Auditoria de la medición de la calidad.** Orientada a medir las prácticas de evaluación de formas particulares de metrología.
- **Auditoria de proceso.** Orientada a hacer una auditoria de las prácticas de control del proceso en áreas de procesamiento críticas.
- **Auditoria de la práctica de calidad del proveedor.** Orientada a hacer una auditoria de los procedimientos clave de calidad del proveedor con relación a los insumos críticos comprados.
- **Auditoria de pruebas de confiabilidad del laboratorio.** Orientada a hacer auditoria de la confiabilidad de las áreas clave en las pruebas de laboratorio. Adicionalmente, esta auditoria puede ser la única forma de establecer si los controles de laboratorio, especificaciones, estándares, planes de muestreo y métodos de prueba, están científicamente fundamentados<sup>5,7</sup>.

## **1.5 NORMATIVIDAD INTERNACIONAL**

**1.5.1 GLP's (Buenas Prácticas de Laboratorio). Perspectiva Histórica.** Varias legislaciones internacionales (Federal Food, Drug and Cosmetic Act en los Estados Unidos o la Chemikaliengesets en Alemania) sitúan la responsabilidad del

establecimiento de seguridad y eficacia de los medicamentos humanos y veterinarios (y accesorios) en el fabricante de los productos mismos, sobretodo si son regulados; lo mismo aplica para la seguridad de alimentos y aditivos de color. Las agencias públicas (FDA en Estados Unidos o la Bundesgesundheitsamt en Alemania, por ejemplo) son las responsables de revisar los resultados de los análisis emitidos por los fabricantes y determinar si pueden o no demostrar la seguridad y eficacia de sus productos. Sólo cuando se satisface a esas agencias es permitido el comercio con los bienes fabricados.<sup>8</sup>

**1.5.2 Datos malinterpretados.** Hacia mediados de los 70's, se consideraba que todos los reportes enviados a la FDA (Food and Drug Administration) describían adecuada y precisamente las actividades y los datos de los estudios. Este hecho fue mal interpretado y la sospecha se verificó durante la revisión de estudios emitidos por una de las más grandes compañías farmacéuticas como soporte de nuevas aplicaciones de una droga para dos productos terapéuticos; saltaron a la luz varias inconsistencias en los datos además de la evidencia de prácticas inadecuadas de laboratorio. La FDA requirió de una inspección "causal" a los laboratorios del fabricante para determinar la causa y el alcance de las discrepancias y se revelaron defectos en diseño, conducción y reporte de los estudios. De igual forma se realizaron inspecciones a muchas otras compañías encontrándose problemas similares. (Una inspección "causal" es aquella que se inicia como requerimiento de una agencia regulatoria cuando hay ciertas dudas acerca de un determinado producto regulado).<sup>8</sup>

**1.5.3 Reacción de la FDA.** La conclusión de que muchos de los estudios relativos a la seguridad de productos regulados habían sido basados en datos inválidos alarmó a la FDA, al congreso de los EU, al público y a la industria. Se formaron grupos que

desarrollaron medios y formas de asegurar la validez y confiabilidad de todos los estudios de seguridad no-clínicos que se habían emitido a la agencia. Eventualmente publicaron estándares para mediciones y operaciones de laboratorios de investigación y definieron políticas de refuerzo<sup>8</sup>. Finalmente las regulaciones de Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP's) fueron propuestas el 19 de Noviembre de 1976 para asegurar la validez de los estudios. Las regulaciones propuestas fueron designadas como una parte nueva (3.e) del Capítulo 21 del Código de Regulaciones Federales. Las regulaciones finales fueron codificadas como Apartado 58 (21CFR).

**1.5.4 Reacción de la EPA.** La Agencia de Protección Ambiental (EPA por sus siglas en inglés) de los EU emitió regulaciones casi idénticas en 1983 para cubrir las pruebas requeridas de salud y seguridad para químicos industriales y de agricultura que se encontraban bajo el Acta Federal de Control de Insecticidas, Fungicidas y Plaguicidas (FIFRA por sus siglas en inglés)<sup>9</sup> y del Acta de Control de Sustancias Tóxicas (TSCA)<sup>10</sup>, respectivamente. Las GLP's fueron promulgadas en respuesta a problemas encontrados con la confiabilidad de estudios enviados a la Agencia. Algunos de estos estudio fueron tan pobremente conducidos que "los resultados no podían ser creíbles para ningún propósito".<sup>11</sup> Las regulaciones de la EPA fueron extensivamente revisadas en 1989 y ahora cubren esencialmente todos los análisis requeridos para los productos contenidos en las actas anteriormente mencionadas<sup>12, 13</sup>. Ambas regulaciones GLP's están en formatos similares y tienen, con pocas excepciones, el mismo lenguaje; a pesar de que las GLP's fueron únicamente emitidas para estos dos programas, el que haya datos fidedignos es una consideración importante para la Agencia en cualquier programa que sea para proteger la salud pública y el ambiente. Ahora se puede esperar que estas regulaciones sean más ampliamente adoptadas (por ejemplo, la

Oficina de Desperdicios Sólidos ha incluido términos en sus contratos para estudios toxicológicos reproductivos).

### **1.6 GMP y cGMP.**

Buenas Prácticas de Manufactura (GMP por sus siglas en inglés) y las actuales Buenas Prácticas de Manufactura (cGMP) regulan la manufactura y su Control de Calidad asociado (en contraste con las GLP que cubren más las actividades de Investigación y Desarrollo de medicamentos). Puede decirse que las GMP preceden a las GLP. Las industrias estaban de cierta manera familiarizadas con aquéllas y así éstas siguieron lineamientos similares; la diferencia más significativa esta en los requerimientos de archivar las muestras de prueba y los datos.

Las GMP's han sido desarrolladas para asegurar que los productos medicinales (farmacéuticos) son consistentemente producidos y controlados contra los estándares de calidad apropiados para su uso. En los Estados Unidos ahora son llamadas actuales Buenas Prácticas de Manufactura (cGMP) para tomar en cuenta que estas regulaciones no son estáticas sino más bien dinámicas. Están definidas en el Título 21 del Código de Regulaciones Federales (21 CFR 210) para farmacéuticos terminados. Cualquier droga comercializada debe primero recibir aprobación de la FDA y además debe ser manufacturada de acuerdo a las cGMP. Es por eso que las regulaciones FDA han sentado un precedente y son modelo para la industria farmacéutica<sup>8</sup>.

En Europa existen regulaciones locales GMP's en muchas ciudades. Están basadas en la Unión Europea (EU): Good Manufacturing Practice for Medicinal Products in the European Community. Estas EU GMP's son necesarias para permitir el libre comercio de productos medicinales entre los países miembros. Las

regulaciones en la Comunidad Europea permiten el comercio de una nueva droga en los países miembros con una única aprobación de cualquiera de ellos. Tales regulaciones tienen como objetivo establecer un estándar mínimo de fabricación para todos los estados miembros.

El texto en inglés de las 27 cGMP's nacionales e internacionales puede encontrarse en el libro *International Drug GMP's*.<sup>14</sup> Estas incluyen las versiones más recientes de la Organización Mundial de la Salud (WHO, siglas en inglés), Asia Convención de Inspección Farmacéutica (PIC) y la Unión Europea (EU).

Las GMP conciernen tanto a Producción como a Control de Calidad. Los requerimientos básicos del Control de Calidad son:<sup>15</sup>

- Construcciones adecuadas, personal entrenado y procedimientos aprobados disponibles para muestreo, inspección y análisis de materiales iniciales, materiales de empaque, graneles y productos terminados; además donde sea apropiado, monitoreo de condiciones ambientales para propósitos GMP.
- La toma de muestras de materiales iniciales, de empaque, productos intermedios, graneles y productos terminados son tomadas por personal y métodos apropiados y aprobados por Control de Calidad.
- Los métodos de prueba están validados.
- Los registros son hechos manualmente y/o registrados por instrumentos para demostrar que el muestreo, inspección y análisis fueron efectuados de acuerdo a los procedimientos establecidos. Cualquier desviación fue registrada e investigada.

- Los productos terminados contienen ingredientes activos que cumplen con la composición cualitativa y cuantitativa de lo autorizado en el mercado, son de la pureza requerida, están envasados en contenedores adecuados y correctamente etiquetados.
- Los registros son hechos de los resultados de la inspección y los análisis de materiales, intermedios, graneles y productos terminados cumplen con sus especificaciones. El análisis de producto incluye una revisión y evaluación de la documentación relevante de producción y una revisión de desviaciones a procedimientos específicos.
- Ningún lote de producto es liberado para venta o distribución antes de estar certificado por personal autorizado y que está de acuerdo con los requerimientos de la autorización de su comercio.
- Se retienen suficientes muestras de materiales iniciales y producto terminado para permitir análisis posteriores, si son necesarios y que el producto es retenido en su empaque final.

La FDA publicó una Guía de Inspecciones a Laboratorios de Control de Calidad Farmacéuticos.<sup>16</sup> A pesar de que fue escrita como un lineamiento para el campo de la investigación, es un documento muy útil para laboratorios de control de calidad. Tiene varios capítulos para el manejo de Resultados de laboratorio fuera de especificaciones y re-análisis. Otros capítulos dan lineamientos para registros de laboratorio y documentación, soluciones estándar de laboratorio, validación de métodos, de equipos, análisis de materias primas, control en proceso, equipo de laboratorio computarizado y manejo del laboratorio.

## **1.7 REGULACIONES INTERNACIONALES.**

Poco después de que la FDA introdujo las regulaciones GLP, la Organización para la Cooperación Económica y Desarrollo (OECD) publicó una compilación de estas. Los países miembros han incorporado estas regulaciones en sus propias leyes. En Europa, la Comisión de la Comunidad Económica Europea (EEC) han hecho esfuerzos para armonizar las leyes Europeas.<sup>17</sup> Se han publicado lineamientos sobre aseguramiento de la calidad para equipos de medición y laboratorios de calibración por la Organización Internacional para Estandarización (ISO, siglas en inglés) y otros.

**1.7.1 ¿Quién tiene que cumplir con regulaciones cGMP/GLP's?** Originalmente estas regulaciones fueron aplicadas únicamente para pruebas de toxicidad, pero su naturaleza general, aplicable a cualquier instrumento analítico y método, permite su implementación en todas las disciplinas científicas y en particular a aquéllas en las que se efectúan mediciones analíticas.

Las GLP's regulan todos los estudios de seguridad no-clínicos que soportan aplicaciones para investigación o permisos de comercialización para productos regulados por FDA o legislaciones nacionales similares. Estos incluyen drogas medicinales o veterinarias, aditivos de aroma y color en alimentos, suplementos nutricionales para ganado y productos biológicos. En esencia:

GLP's son necesarias para:	GLP's no son necesarias para:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios no-clínicos en el desarrollo de nuevas drogas.</li> <li>• Desarrollo de pesticidas en agricultura.</li> <li>• Desarrollo de químicos tóxicos.</li> <li>• Control de alimentos (aditivos)</li> <li>• Pruebas de sustancias relacionadas con riesgos de explosión.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigación básica.</li> <li>• Estudios para desarrollar nuevos métodos analíticos.</li> <li>• Pruebas químicas para determinar las especificaciones de productos alimenticios ya comercializados.</li> </ul>

### 1.8 ISO 9000.

La serie ISO 9000 es un conjunto de estándares de aseguramiento de la calidad establecidos principalmente para asegurar que el intercambio de bienes entre compañías es de una alta calidad comparable internacionalmente. El estándar fue primero emitido por British Standard Institution (BSI) y desde entonces ha sido aplicada en varios países bajo diferentes nombres. Por ejemplo, el American National Standard Institute (ANSI) y la American Society for Quality Control (ASQC) han adoptado el texto para su uso en los Estados Unidos y muchos países Europeos han traducido el texto a sus idiomas locales.

La Organización Internacional para la Estandarización (I S O) tiene al menos 100 países miembros cuyos representantes son organizaciones locales (como la ANSI en los Estados Unidos, DIN en Alemania y BSI en Reino Unido) y sus Oficinas Generales están en Génova, Suiza. El propósito de la organización es el promover estándares

comunes trabajados por comités técnicos. Esos estándares son genéricos y aplican a cualquier industria.

Los estándares ISO 9000 están subdivididos en varios grupos:<sup>18</sup>

**ISO 8402.** Se encuentra la definición de todos los términos usados en todas las series ISO-9000. Su finalidad es la mutua comprensión en las comunicaciones internacionales.

**ISO 9000.** Es el "mapa general". Define los términos clave de calidad y sus principios. ISO 9000 no proporciona métodos de prueba ni procedimientos de control de calidad.

**ISO 9001.** Especifica sistemas de calidad para su uso en situaciones contractuales para el diseño (investigación y desarrollo), producción y servicio.

**ISO 9002.** Especifica sistemas de calidad para su uso en situaciones contractuales para producción, instalación y servicio (pero no instalación y desarrollo).

**ISO 9003.** Especifica sistemas de calidad para su uso en situaciones contractuales para inspección final y análisis.

**ISO 9004.** Proporciona guía para la administración de la calidad. Asiste a la organización en el desarrollo y la implementación de un Sistema de Calidad.

**Serie ISO 10000.** Existen también otras series de regulaciones que están enfocadas también a calidad y tienen que ver con:

**ISO 10011.** Sistemas de Auditorías.

**ISO 10012.** Equipos de Medición.

**ISO 10013.** Desarrollo de Manuales de Calidad.

**Serie ISO 14000.** Es el modelo para el control de Medidas Ambientales.

**Serie ISO 18000.** Es el modelo para el desarrollo de Medidas de Seguridad.

**Serie QS 9000.** Es el módulo híbrido base de técnicas y tecnología, desarrollado en los procesos automotrices.<sup>3</sup>

### **1.9 GLP's e ISO 9000.**

Mientras que los requerimientos GLP ayudan a asegurar la salud pública y la adherencia a regulaciones nacionales, los estándares ISO 9000 ayudan a satisfacer cada vez mejor las fuertes expectativas comerciales de calidad. Registrarse en uno de los estándares ISO 9000 le permite a una compañía desarrollar relaciones comerciales con sus clientes más fácilmente ya que su registro implica la habilidad para liberar un producto de calidad. Mientras que GLP's únicamente trabaja con estudios de laboratorio que involucran sustancias relacionadas bajo el Acta de Alimentos, Drogas y Cosméticos en los Estados Unidos (y su equivalente en otros países), ISO 9000 tiene un alcance mucho más amplio; puede tratar con cualquier producto, cubriendo aspectos de su manufactura, compra y canales de distribución.

Los auditores de GLP's son empleados públicos contratados por autoridades nacionales, mientras que los auditores ISO 9000 son contratados por instituciones privadas, por ejemplo el British Standard Institute (BSI) o compañías certificadas por ellos como el KEMA en Europa. Las reglas GLP son documentadas en la legislación nacional, mientras que los estándares ISO 9000 están documentados en ISO 9001-9003. En suma, los documentos suplementarios emitidos por ISO no son requerimientos sino más bien lineamientos, tales como la Guía 25 general ISO de requerimientos para la competencia de laboratorios de calibración y análisis.<sup>19</sup>

### 1.10 EQUIVALENTES INTERNACIONALES DE ISO 9000.

• Australia	AS3900
• Bélgica	NBN X 50-002-1
• Francia	NF X 50-121
• Alemania	DIN ISO 9000
• Italia	UNI/EN 29000-1987
• Holanda	NEN-ISO 9000
• España	UNE 66 9000
• Suiza	SH ISO 9000
• Reino Unido	BS 5750:1987
• Estados Unidos	ANSI/ASQC Q90
• Comunidad Europea	EN 29000

### 1.11 NORMATIVIDAD NACIONAL

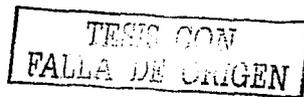
La SECOFI, preocupada por el desarrollo e implantación de la Calidad en México, ha creado programas de apoyo a las empresas para su preparación y certificación en Sistemas de Aseguramiento de la Calidad basados en las series ISO 9000.

Todos estamos de acuerdo en la importancia del término **calidad**; alcanzarlo significa que las cosas se han hecho bien, en tiempo, en contenido y en repercusión hacia los demás y hacia el medio ambiente.

**1.11.1 Certificación.** En las últimas décadas han surgido una serie de mecanismos como la **certificación**, elemento indispensable en el aseguramiento de la calidad, cuyo objetivo es garantizar a los compradores, usuarios y a los consumidores la calidad y la seguridad de los productos y servicios. No es casualidad que los países más industrializados sean lo que tienen más desarrollada esta actividad. Se basa en la acción de constatar en forma confiable que un producto, proceso o servicio es conforme con una norma específica u otro documento normativo y la realizan organismos independientes acreditados para ello. Dentro de esta actividad se encuentra la certificación en sistemas de calidad con base en normas de referencia.<sup>1</sup>

Las normas que han tenido mayor aceptación internacional son las normas ISO 9000, como se mencionó anteriormente y que son equivalentes a las normas **NMX-CC**. Dentro de ellas se tienen 3 modelos de aseguramiento de la calidad: ISO 9001 (NMX-CC-003), 9002 (NMX-CC-004), 9003 (NMX-CC-005), las cuales son útiles para demostrar la capacidad de la empresa para controlar sus procesos desde el diseño hasta el servicio posventa. Para la industria automotriz, se cuenta con otro modelo de aseguramiento de la calidad basado en las normas ISO 9000 pero con exigencias adicionales, como es el QS-9000.

Cuando se ha tomado la decisión de implantar un sistema de calidad en una organización, se deben considerar las actividades ligadas al ciclo de vida del producto o servicio que se brinda, así como los elementos que se habrán de desarrollar. Para lograr esta meta se cuenta con la norma NMX-CC-006 (ISO 9004), con todas sus directrices, misma que constituye una excelente guía para desarrollar esta tarea.



### **1.12 ORGANISMOS CERTIFICADORES.**

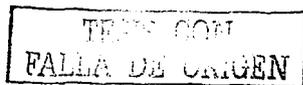
Son organismos independientes y acreditados, que tienen la capacidad y fiabilidad para participar en un sistema de certificación en el que los intereses de todos los involucrados en el funcionamiento del sistema están representados. Para evaluar este cumplimiento, los diferentes países cuentan con sistemas de acreditación, a nivel nacional por medio de entidades acreditadoras. La acreditación se basa en la evaluación de la competencia técnica del solicitante por un equipo independiente de profesionales que cumplen con los requisitos reconocidos internacionalmente.

A nivel internacional la cantidad de organismos independientes que ofrecen sus servicios de certificación ha aumentado en forma considerable y actualmente están firmando acuerdos de reconocimiento entre ellos y con los organismos nacionales, con el objeto de bajar el costo de la certificación a las empresas que requieran certificados reconocidos en diferentes países.

En el ámbito nacional, la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA) es la que actualmente acredita a estos organismos, función que anteriormente realizaba la Dirección General de Normas (DGN).<sup>1</sup>

### **1.13 CATALOGO DE NORMAS MEXICANAS.**

El catálogo mexicano de normas contiene el texto completo de las Normas Oficiales Mexicanas (NOM's), las normas mexicanas (NMX's) vigentes en México expedidas por la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, así como los listados de las normas mexicanas expedidas por los organismos nacionales de normalización. Igualmente, se incluye el texto de los proyectos de las NOM's y NMX's publicados para consulta pública.



Dicho catálogo clasifica las normas por dependencia, rama de actividad económica, fecha de publicación en el Diario Oficial de la Federación, tipo de normas y producto. Asimismo resulta importante señalar que el catálogo cuenta con el listado completo de los organismos evaluadores de la conformidad acreditados y aprobados en términos de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización (LFMN).

Cabe mencionar que, en el rubro de consulta de normas oficiales mexicanas, se ofrece el servicio de identificación por fracción arancelaria de los productos que se encuentran sujetos a los cumplimientos de este tipo de norma en los puntos de entrada de la mercancía al país.

Las NOM's son regulaciones técnicas de observancia obligatoria expedidas por las dependencias competentes, conforme a las finalidades establecidas en el artículo 40 de la LFMN, encaminadas a regular los productos, procesos o servicios, cuando éstos puedan constituir un riesgo latente tanto para la seguridad o la salud de las personas o los animales y vegetales así como el medio ambiente en general.

Las NMX's son las que elabora un organismo nacional de normalización, o la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, en términos de lo dispuesto por el artículo 51-A de la LFMN y tienen como finalidad establecer los requisitos mínimos de calidad de los productos y servicios de que se trate, con el objeto de brindar protección y orientación a los consumidores. Su aplicación es voluntaria, con excepción de los siguientes casos:

- Cuando los particulares manifiesten que sus productos, procesos o servicios son conformes con las mismas,
- Cuando en un NOM se requiera la observancia de una NMX para fines determinados.

- Respecto de los bienes o servicios que adquieran, arrienden o contraten las dependencias o entidades de la administración pública federal.<sup>7</sup>

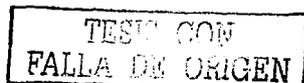
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente hablar de GMP's, GLP's, ISO 9000, etc, no significa simplemente una forma más de estar a la moda o sentirse vanguardista, sino más bien, una necesidad real y concreta. Nuestra sociedad, en todos los sentidos, intenta actualizarse al mismo ritmo de crecimiento tecnológico, de productividad y eficiencia que va marcando la sociedad económica internacional. Esto ya no es novedad y desde hace más de un decenio vienen gestándose con la calidad, la competitividad y eminentemente con la productividad, lo que necesariamente incrementará de forma considerable el concepto costo-beneficio. Un problema al que se enfrentan los empresarios, que al igual que todo mundo, meditan y se preocupan por afrontar este reto de manera consciente y responsable, es responder a la incógnita de: ¿cómo lograrlo?

Dentro de la necesidad que hay de mantener procesos y productos controlados existe una parte medular que es la de tener total confianza de que los resultados obtenidos en los laboratorios de Control de Calidad sean **confiables**. Este paso es trascendente dentro del proceso de fabricación de insumos ya que el alcance del trabajo de los laboratorios inicia desde que llegan los materiales primarios a la industria, su paso por el proceso de transformación (productos en proceso o graneles) hasta llegar al producto final; los laboratorios de control de calidad toman aquí un papel relevante ya que de los resultados que se obtienen a partir de los análisis practicados depende la continuidad del proceso así como la calidad con la que el cliente recibirá el producto.

Las operaciones normales del laboratorio requieren que todas y cada una de las actividades realizadas dentro del mismo sean verificadas en una base continua para



evaluar la confiabilidad, eficacia y credibilidad del trabajo realizado.

Es un problema del sistema el hecho de que los procesos se vean afectados debido a incidentes de calidad durante los mismos, pero sobre todo es crítico cuando se ven involucrados los resultados de los laboratorios de control de calidad. Como consecuencia de estos se pueden aprobar lotes defectuosos o rechazar algunos sin defectos, que no se pueda tener la trazabilidad de resultados que un trabajo de calidad lo requiere, etc. A raíz de las consideraciones anteriores surgen ahora una serie de cuestionamientos:

- ◆ ¿Cómo garantizar la confiabilidad del trabajo analítico?
- ◆ ¿Cómo demostrar la eficacia del trabajo analítico?
- ◆ ¿Cómo ganar la credibilidad del trabajo analítico realizado dentro de los laboratorios de control de calidad?
- ◆ ¿Bajo que circunstancias se deberá trabajar para lograr los objetivos mencionados anteriormente?
- ◆ ¿Cómo podemos establecer un programa de verificación del trabajo realizado?
- ◆ ¿De qué manera se mantiene un buen trabajo dentro de los laboratorios de Control de Calidad?
- ◆ ¿Cómo podría reducirse el número de incidentes de calidad relacionados con los laboratorios de control de calidad?

Es pretendido que con el trabajo a realizar en este estudio se pueda disminuir el número de incidentes que durante algún tiempo han aquejado a los Laboratorios de Control Físicoquímico y Microbiológico en la compañía.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivos Generales:**

- Implementar una guía para realizar Auditorías de Calidad a Laboratorios de Control de Calidad Químico y Microbiológico.
- Establecer un programa de Auditorías de Calidad dentro de los Laboratorios de Control de Calidad Químico y Microbiológico.

#### **Objetivos Específicos:**

- Conocer la importancia de las auditorías en el Control de Calidad.
- Reconocer la importancia de tener un programa establecido de Auditorías de Calidad en la Industria.
- Disminuir el riesgo de problemas de Calidad debidas a fallas en los laboratorios de Control de Calidad Químico y Microbiológico.
- Disminuir el número de incidentes de calidad en la planta debidos a fallas en los laboratorios de Control de Calidad al menos en un 50 por ciento.

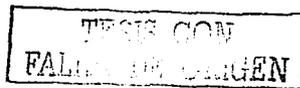
#### **4. MATERIAL**

- Entrenamiento básico en GMP's. Documento interno de la Planta.
- Entrenamiento complementario en GMP's. Documento interno de la planta.
- Video-entrenamiento en Microbiología Industrial. Información interna de la Planta.
- Video-entrenamiento para Auditores. Información interna de la planta
- Proyector de Acetatos.
- Proyector de Imágenes (cañón).
- Pizarrón.
- Gises.
- Marcadores fugaces.
- Rotafolio.
- Papelería.
- 8 Recursos humanos de Control de Calidad.

#### 4.1 METODOLOGÍA

La metodología a seguir durante el presente trabajo será de la siguiente manera:

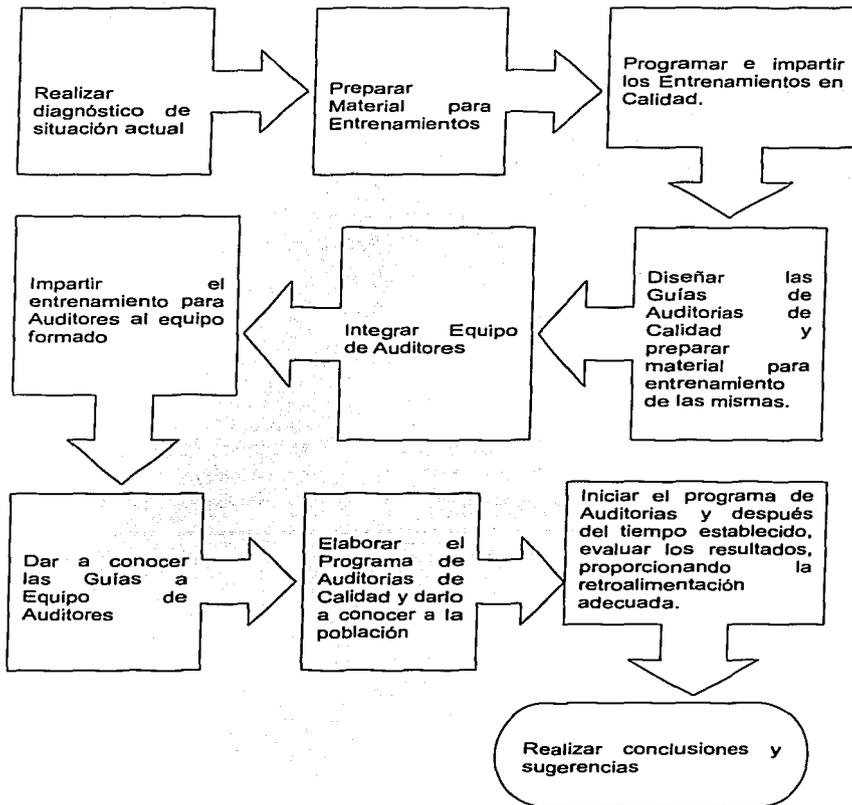
1. Realizar un diagnóstico de la situación actual que refleje el número de incidentes reportados en las auditorías generales a la planta, que servirá como referencia para comparar los resultados al final del proyecto.
2. Preparar el material (acetatos, rotafolio, transparencias, cañón, videos, etc.) del "Entrenamiento en GMP's básico", el "Entrenamiento complementario en GMP's" y el "Video-entrenamiento en Microbiología Industrial" y solicitar las salas donde serán presentados con la debida anticipación.
3. Por ser de corta duración, programar los entrenamientos divididos en tres sesiones por semana; con una duración de 4 hr cada una, para no interferir con las actividades del personal, durante las cuales se impartirán los 3 entrenamientos. Repetir esta situación en una segunda semana en el siguiente turno con el fin de incluir todo el personal.
4. Diseñar las guías de Auditoría de Calidad para los laboratorios de Control Químico y Microbiológico y preparar el material para la capacitación (acetatos, transparencias, rotafolio, cañón, etc.).
5. Integrar el equipo que participará como Auditores (máximo 8), basándose en aquellos que obtengan calificaciones mayores a 85% en las evaluaciones realizadas durante los entrenamientos, será necesario incluir el máximo posible de niveles gerenciales de Aseguramiento de la Calidad (Gerencia, jefaturas y supervisiones). Al finalizar, enviarles un aviso de que fueron seleccionados.
6. Impartir al equipo de Auditores el "Video-entrenamiento para Auditores" en una sesión de un día, con el fin de resolver dudas y el examen de aplicación, el



cuál deberá ser aprobado para continuar con el proceso. Si hay calificaciones menores al 85% se dará un nuevo entrenamiento.

7. Dar a conocer al equipo de Auditores las "Guías de Auditorías de Calidad". Preferentemente utilizar una sesión de un día con ejemplos y resolución de dudas.
8. Elaborar el "Programa de Auditorías de Calidad a Laboratorios de Control de Calidad", el cual deberá abarcar un período mínimo de 10 meses, para fines de este estudio. Programar preferentemente 3 visitas trimestrales a partir del inicio del estudio y evaluar los resultados. Realizar gráficas de tendencias y retroalimentar a las áreas correspondientes.
9. Realizar conclusiones y sugerencias. De acuerdo a los resultados proponer un Programa de Mejora Continua para el Mantenimiento de la Calidad en los Laboratorios de Control.

#### 4.2 DIAGRAMA DE FLUJO



## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Para tener un punto de partida y reflejar el cambio presentado en la situación de los laboratorios de Control de Calidad Físicoquímico y Microbiológico se realizó un diagnóstico inicial con los reportes de Incidentes de Calidad. Entenderemos, para fines del presente estudio, que un Incidente de Calidad (IC) es todo aquél evento resultado de una desviación a los procedimientos existentes en algún área de trabajo; específicamente para los laboratorios, éstos son divididos como sigue:

- IC por Liberación de Rechazos. Liberación, para su uso en el proceso, de materiales y/o producto terminado rechazados.
- IC por Liberación Inadvertida. Liberación, de materiales y/o producto terminado con resultados incorrectos, con evidencia de alteración o sin la firma de doble verificación.
- IC por Liberación de Materiales No Cubiertos. Liberación de materiales sin analizar (sin registro de Desviación a Procesos documentado).
- IC por Liberación de Materiales Incompletos. Liberación de materiales sin análisis completo (sin registro de Desviación a Procesos documentado).
- IC por Retraso sin impacto. Retrasos en liberación de materiales (materias primas, productos intermedios, terminados y materiales de empaque) aunque no hayan impactado negativamente en el proceso.
- IC por Retraso con impacto. Retrasos en liberación de materiales (materias primas, productos intermedios, terminados y materiales de empaque) que hayan impactado negativamente en el proceso.
- Otros. Cualquier desviación a los procedimientos de los programas existentes dentro de los laboratorios de Control de Calidad (análisis, calibraciones, mantenimientos, etc.)

Los resultados fueron concentrados en tablas, en las cuáles se puede ver el número de incidentes reportado de forma anual y por áreas; las cuáles se elaboraron al inicio y al final del estudio (Tablas I y II). Con esta información se elaboró un gráfico donde se puede ver la contribución de los laboratorios (Figuras 1 y 15); adicionalmente, se elaboraron dos gráficos en los cuáles se ve la participación en porcentaje (Figuras 2 y 16). Finalmente los resultados mensuales durante el estudio, que se pueden ver en las Figuras 3-14.

En la tabla I se puede ver un concentrado de los incidentes de calidad que se reportaron en las diferentes áreas de la planta durante el período de Junio de 1998 a Mayo de 1999. A continuación se pueden ver las áreas que fueron monitoreadas durante el estudio, concentrando los resultados de los laboratorios de Control de Calidad Físicoquímico y Microbiológico en un solo bloque (Laboratorios de Control de Calidad).

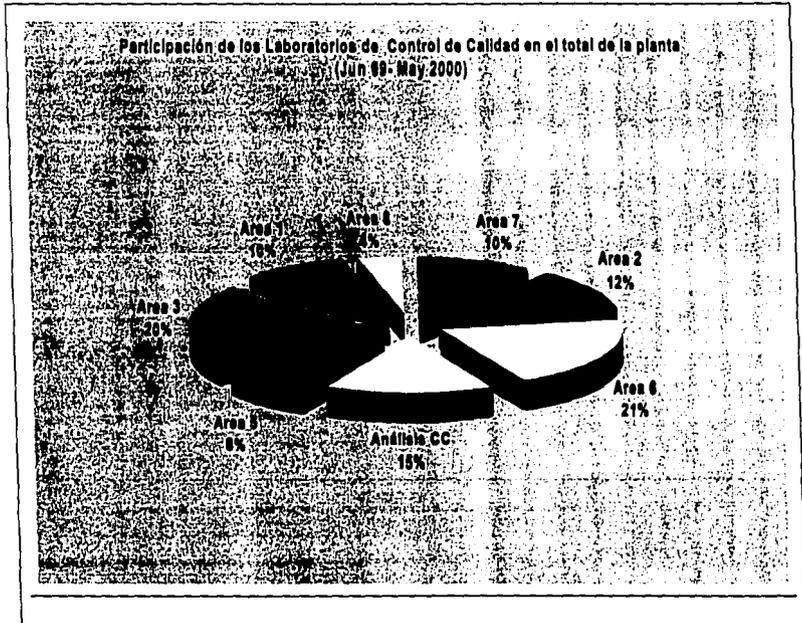
Area	Sitio
1	Recepción de Materiales
2	Almacén de Materiales
3	Tratamiento de Agua
4	Laboratorios de Control de Calidad
5	Operaciones
6	Almacén de PT
7	Liberación de Producto
8	Almacén de Surtido

De un total de 1334 incidentes de calidad en la planta, 242 (18 %) correspondieron a los originados y **reportados** en los laboratorios de Control de

Calidad, lo que significaba que casi una quinta parte de dichos problemas estaban concentrados en dichas áreas. Tal situación era muy inquietante debido a la importancia que tiene esta operación dentro del proceso de manufactura. Gráficamente se podía observar esta situación en la figura 1 y 2, donde por cierto, la tendencia de mayores problemas coincidía con los meses de más alta productividad para la planta.

De este análisis inicial también se podía pensar que durante los meses de mayor demanda de producción para la planta, la carga analítica de los laboratorios propiciaba que se incrementaran los incidentes de Calidad; otro de los retos del presente trabajo fue el determinar si esta incidencia correspondía a cultura de la gente, falta de recursos, falta de capacitación o de organización.

Tabla I.



PRIME COM  
FABRICA DE CIGARROS

**N° de incidentes de calidad debidos a Laboratorios de Control de Calidad (Jun 98-May 99)**

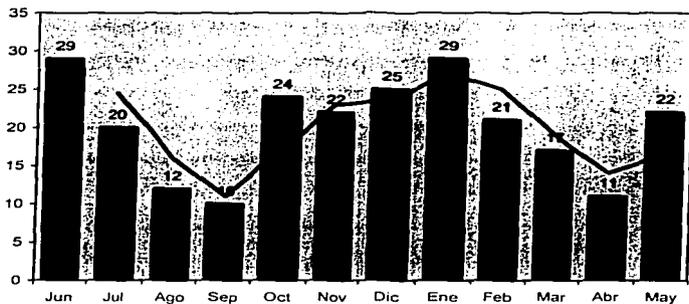
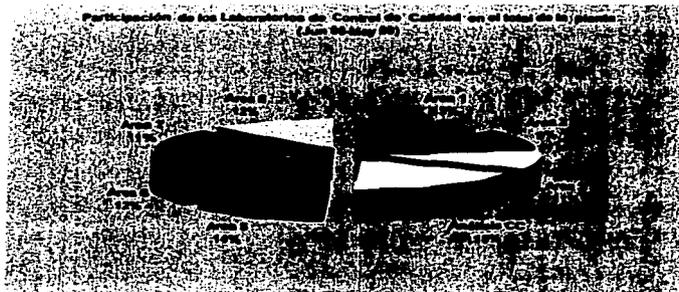


Fig. 1

Fig. 2



Una vez realizado el análisis de la situación actual se prepararon las guías de auditoría, las que se pueden ver en el Anexo 1 y 2 del presente trabajo; se preparó el programa de capacitación y se aplicó al personal de la planta de acuerdo a lo establecido en la metodología, de donde se eligieron a 10 potenciales auditores de acuerdo a las más altas calificaciones en sus respectivas evaluaciones después de la capacitación. Finalmente a este grupo se le proporcionó el entrenamiento para auditores de donde se formalizó un equipo de 8 integrantes a los cuáles se les entrenó en la aplicación de las Guías de Auditoría. Se revisó con ellos la situación actual, se les explicaron claramente los objetivos del trabajo que tenían que realizar y con su ayuda se elaboró el Programa de Aplicación de Auditorías.

A este grupo se le designó la tarea de organizar cuatro sesiones para la explicación del trabajo que se tendría que realizar durante aproximadamente un año dentro de las instalaciones de la planta, dándoseles a conocer los objetivos del presente trabajo y el porque de los entrenamientos que se habían impartido durante las últimas semanas.

Cabe señalar que originalmente se tenía contemplado trabajar con más enfoque hacia los Laboratorios de Control de Calidad, sin embargo, finalmente se prepararon Guías similares para cada una de las áreas identificadas dentro de la compañía; por lo que, como se podrá ver a lo largo de las figuras 3 a 14, hubo una gran variación en el número de incidentes de cada área.

Finalmente, se puede apreciar una disminución de incidentes de calidad en total planta de aproximadamente un 43% con respecto al inicio del estudio; en el área de Control de Calidad (Laboratorio Fisicoquímico y Microbiológico) se puede apreciar una reducción aproximadamente del 53% con una participación en el total de la planta de un 15%.

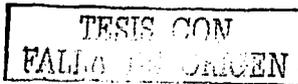


Fig. 3.

**N° de incidentes de calidad del mes de Junio 99**

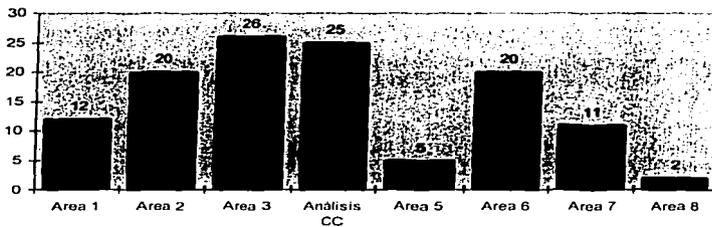


Fig. 4.

**N° de incidentes de calidad del mes de Julio 99**

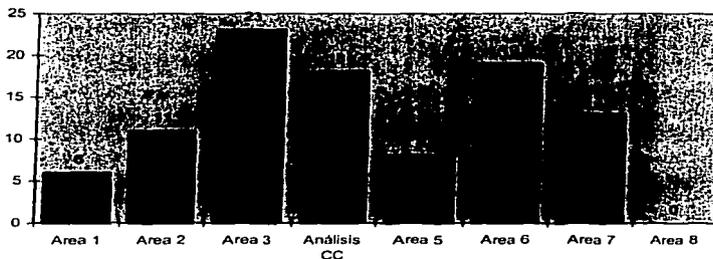


Fig. 5

**N° de incidentes de calidad del mes de Agosto 99**

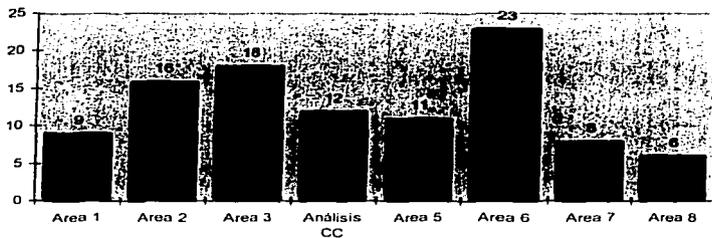


Fig. 6.

**N° de incidentes de calidad del mes de Septiembre 99**

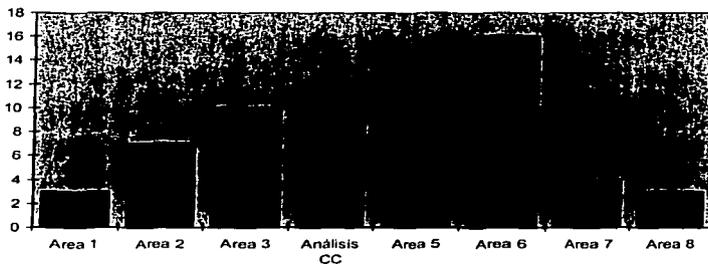


Fig. 7.

**N° de incidentes de calidad del mes de Octubre 99**

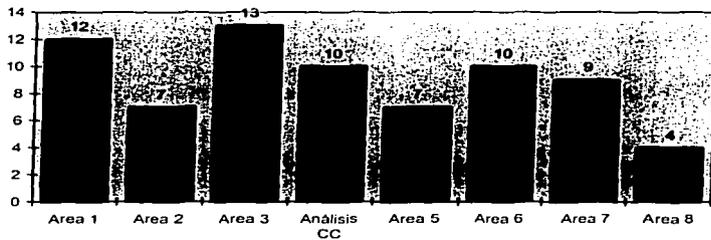


Fig. 8.

**N° de incidentes de calidad del mes de Noviembre 99**

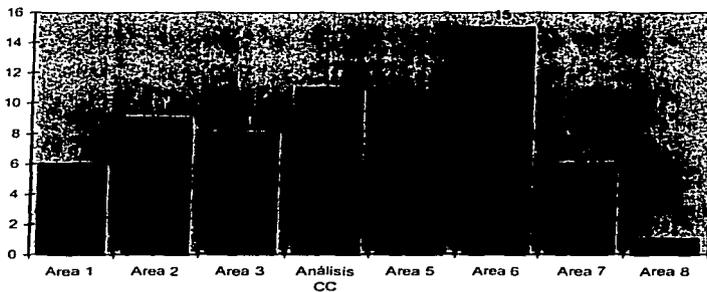


Fig. 9.

**N° de incidentes de calidad del mes de Diciembre 99**

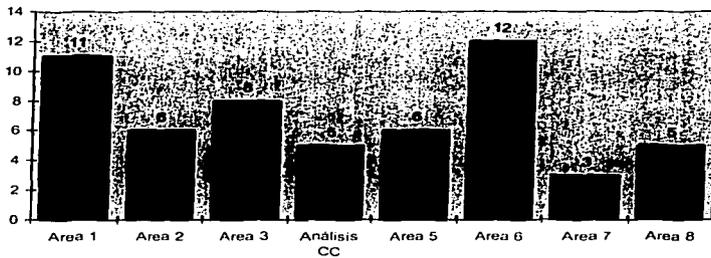
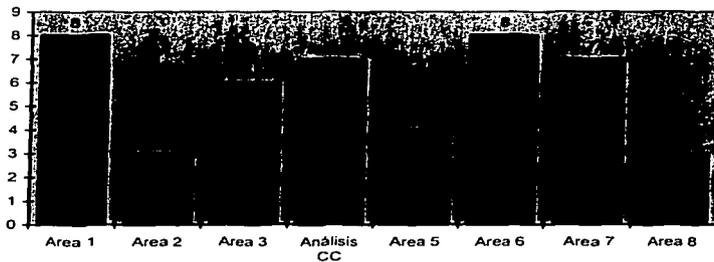


Fig. 10.

**N° de incidentes de calidad del mes de Enero 2000**



TRABAJO CON  
FALLA DE ORIGEN

Fig. 11.

**N° de incidentes de calidad del mes de Febrero 2000**

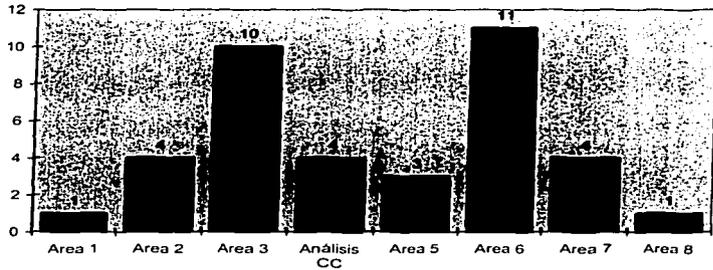


Fig. 12.

**N° de incidentes de calidad del mes de Marzo 2000**

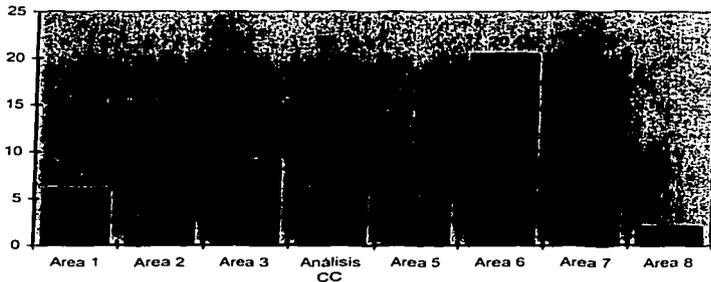


Fig. 13.

**N° de incidentes de calidad del mes de Abril 2000**

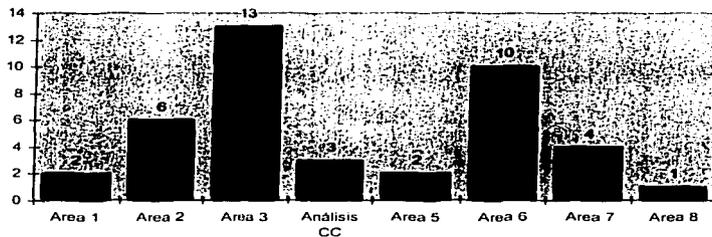
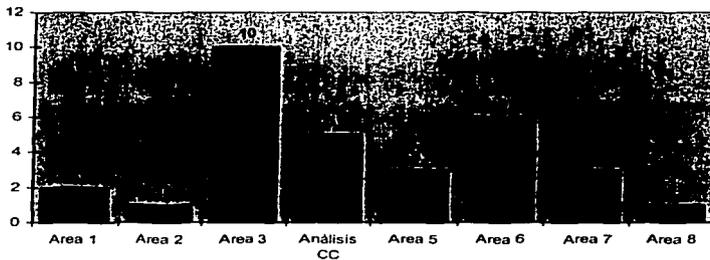


Fig. 14.

**N° de incidentes de calidad del mes de Mayo 2000**



Concentrado de Incidentes de las diferentes áreas durante el periodo Junio 99-Mayo 2000

	Area 1	Area 2	Area 3	C.C.	Area 5	Area 6	Area 7	Area 8	Total
Junio	12	20	26	25	5	20	11	2	121
Julio	6	11	23	18	8	19	13	0	98
Agosto	9	16	18	12	11	23	8	6	103
Septiembre	3	7	10	9	7	16	4	3	59
Octubre	12	7	13	10	7	10	9	4	72
Noviembre	6	9	8	11	4	15	6	1	60
Diciembre	11	6	8	5	6	12	3	5	56
Enero	8	3	6	7	4	8	7	3	46
Febrero	1	4	10	4	3	11	4	1	38
Marzo	6	3	9	6	5	7	4	2	42
Abril	2	6	13	3	2	10	4	1	41
Mayo	2	1	10	5	3	6	3	1	31
Total	78	93	154	115	65	157	76	29	767

Tabla 2.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**N° de incidentes de calidad debidos a Laboratorios de Control de Calidad  
(Jun 99-May 2000)**

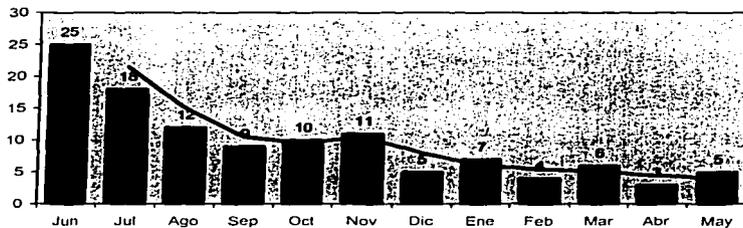


Fig. 15

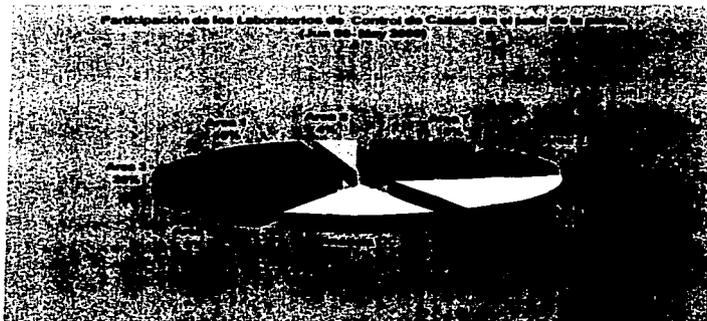


Fig. 16.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 6. CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

1. Se logró implementar una guía para realizar auditorías de Calidad a los laboratorios de Control de Calidad Físicoquímico y Microbiológico (Anexo 1 y 2), el cual a través del establecimiento de un programa de Auditorías llevaron a la planta a reconocer la importancia de la herramienta en el establecimiento y fortalecimiento de un Sistema de Calidad.
2. Se logró disminuir el número de incidentes de Calidad debido a fallas de los laboratorios de Control de Calidad en un 53% en comparación con la cantidad al inicio del estudio, se bajó de 242 a 115 reportados.
3. La participación (%) de Control de Calidad en el total de la Planta bajó un 3% pasando del 18% al 15%; sin embargo, ésta cifra toma especial importancia debido a que el total de la planta también bajó en un 43%, de 1334 se bajó a 767 reportados.
4. La confiabilidad, eficacia y credibilidad del trabajo de los laboratorios de Control de Calidad se ha visto importantemente incrementada; ésta situación hace pensar que si se sigue trabajando sobre la misma línea, se puede llegar a reducir el número de incidentes a niveles tan bajos que los Laboratorios recuperen la importancia que tienen dentro del proceso de la compañía.
5. Será necesario contemplar varias etapas de entrenamientos, sobre todo para el personal que se va integrando a la Compañía y también de reforzamiento ya que es necesario que la población tenga un alto grado de difusión y sensibilización en cuanto a las actividades que se están realizando para tener compromiso continuo hacia la Calidad. Definitivamente la falta de

concientización del personal, sobre todo cuando hay cargas grandes de trabajo, motiva el descuido en muchas ocasiones, lo que contribuye al aumento de incidentes en épocas de alta producción.

6. Es necesario considerar inicialmente un entrenamiento para formación de Auditores y otro de Acciones Correctivas ya que son las herramientas más importantes en este proceso de mejora; ésta misma será muy lenta sin un pleno entendimiento de cómo generar planes de acción adecuados para eliminar problemas desde su causa raíz y de esta forma evitar recurrencias; además no se tendría la visión adecuada para encontrar áreas de oportunidad dentro de la empresa.
7. Será muy importante considerar el tener una plantilla de auditores internos con más del 80 por ciento de su tiempo dedicado a éstas actividades, de lo contrario no podría garantizarse un adecuado seguimiento y mejoría de resultados.
8. Adicionalmente se debe considerar un poco más de trabajo con el equipo de auditores, ya que es necesario además de la capacitación definida para ellos el que realicen al menos un par de auditorías con un auditor experimentado; de la misma forma es necesario que dicho auditor sea entrenado como Auditor Líder.
9. Finalmente, se ha permitido el establecimiento de controles, la estandarización de procesos, la definición de responsabilidades y el mantener actualizados los procedimientos, traduciéndose en identificación, análisis, mejora, vigilancia y disminución de costos de calidad.

## **Anexo 1**

### ***Guía para auditar laboratorio de Control de Calidad Físicoquímico***

#### **Objetivo**

Proporcionar un acercamiento estructurado para evaluar la capacidad de un laboratorio analítico.

Puede ser usado por auditores que no tengan grandes conocimientos de química analítica.

Esta guía está preparada para ser efectuada en dos pasos:

- Paso 1. Presentación del laboratorio. Aquí se deberá cubrir una explicación del manejo y la organización del laboratorio. Servirá para determinar si la infraestructura es adecuada para soportar el trabajo tarea analítico.
- Paso 2. Paseo por el laboratorio. Aquí se deberá cubrir la verificación de los sistemas del laboratorio. Servirá para establecer claramente las expectativas de calidad del sitio y tratar de mejorar la capacidad analítica.

**Paso 1.** Solicitar la presentación del laboratorio y hacer las notas que se consideren necesarias.

**Paso 2.** Solicitar al responsable información acerca de los siguientes puntos:

- ¿Se encuentran definidas adecuadamente las habilidades necesarias para el personal del laboratorio?
- ¿Se encuentran definidas algunas medidas de capacidad analítica del laboratorio?
- ¿Cuenta el laboratorio con un plan de mejora para la capacidad analítica?
- ¿Existe un dueño para los sistemas de calidad para el laboratorio?
- ¿Existen objetivos específicos del laboratorio en el establecimiento de la misión y la visión de la compañía?
- ¿Es parte de la evaluación del analista su contribución al Aseguramiento de la Calidad?

Dentro de esta gama de preguntas anteriores, el auditor podrá darse una idea del compromiso hacia la calidad que hay en el laboratorio, ya que se debe tener un alto grado de involucramiento en el trabajo hacia la calidad. Este será evidenciado si se tienen definidas las habilidades del personal, si se sabe como se van a medir los resultados, si hay planes de mejora continua y si hay una persona que tenga la responsabilidad sobre los programas de calidad.

## **Entrenamiento**

- ¿Pueden los analistas demostrar que están calificados para efectuar una determinada tarea?
- ¿Existen procedimientos para una periódica/continua re-calificación?
- ¿Cuenta cada analista con un plan de entrenamiento?
- ¿Recibe el personal analítico entrenamiento en procedimientos estadísticos? Explicar.

## **Especificaciones**

- ¿Está el laboratorio directamente involucrado en el desarrollo y revisión de Especificaciones de Materia Prima?
- ¿Se encuentran validados los métodos que se utilizan normalmente?
- ¿Cuando hay un cambio en alguna metodología se evalúa su efecto en otros productos/materiales?

## **Procedimientos**

- ¿Existen al menos los siguientes métodos y están completamente implementados?
  - Validación de métodos (criterios, reportes, etc.)
  - Criterios para transferencia de métodos (en el caso de seguir directrices de casa matriz)
  - Verificación de métodos a largo plazo (cuando aplique)
  - Registro de datos del trabajo analítico (reporte en bitácoras y registros)
  - Calificación de analistas
  - Manejo de resultados fuera de especificaciones
  - Calibración y Mantenimiento de Equipos
- ¿La metodología analítica es revisada por aseguramiento de la calidad antes de ser emitida para su uso?
- ¿Existe un listado de los procedimientos actuales en uso?
- ¿Hay algún sistema para garantizar que los métodos y procedimientos están estandarizados?

## **Validación**

- ¿Cuenta el laboratorio con un Plan Maestro de Validación?
- ¿Incluye la validación de métodos analíticos de Materia Prima y Producto Terminado?
- ¿Los métodos compendiales son correctamente aplicados?
- ¿El equipo del laboratorio se encuentra adecuadamente calificado siguiendo los lineamientos de Calificación de Instalación/Operación/Funcionamiento?
- ¿El equipo computarizado está aprobado por la Gerencia y correctamente validado? Revisar o anexar reporte.

### Mejora Continua

- ¿Existe algún programa de Mejora Continua dentro del laboratorio?
- ¿Hay alguna persona encargada de dar seguimiento a problemas de calidad y su correcta resolución?
- ¿Existen reportes de esta actividad?
- ¿Cuál es el seguimiento que se le da a las fallas de calidad encontradas?
- ¿Forman parte del programa de Mejora Continua dentro de la Compañía?
- ¿Existe algún procedimiento para el seguimiento de Resultados Fuera de Especificaciones?

**Escoger una muestra que ya haya sido analizada y registrar la siguiente información:**

Producto:		Lote:	
Fecha de producción:		Artículo:	
Especificaciones		Fórmula:	
Producto Terminado:			

Revisar su reporte y evaluar lo siguiente para cada una de las pruebas que se hayan realizado en dicha muestra:

### Entrenamiento del analista

- ¿Se encuentra el analista calificado para éste método/técnica?
- ¿Donde se encuentra la evidencia de que se está calificado? Anexar un ejemplo.
- ¿El analista entiende los riesgos de seguridad asociados con este método/técnica?
- ¿El analista entiende los fundamentos teóricos del método/técnica que está realizando?
- ¿El analista entiende la razón de negocio por la cual realiza tales operaciones?

### Validación de Métodos

- ¿Se encuentran validados los métodos nuevos de acuerdo al procedimiento correspondiente?
- ¿Existen o existieron estos métodos en algún programa de Validación General de Métodos?
- ¿Cuando hay modificaciones a métodos se aprueban antes? ¿Por quién?
- ¿Existe algún procedimiento de Control de Cambios efectivo que aplique a estas situaciones?

## **Uso de Estándares**

- ¿Se encuentran los estándares almacenados apropiadamente?
- ¿Se encuentran certificados? Explicar.
- ¿Su acceso y uso son controlados? Explicar.
- ¿Existe algún procedimiento de manejo de estándares?
- ¿Existe algún programa para eliminar los estándares caducos? Explicar.
- ¿Se encuentran adecuadamente identificados? Explicar.

## **Calificación**

- ¿Hay evidencia documentada de que los equipos utilizados en el análisis fueron calificados en su instalación?
- ¿Hay evidencia documentada de que los equipos utilizados en el análisis fueron calificados en su operación?
- ¿Cuentan los equipos con programa de Calificación/Recalificación?
- ¿Hay procedimientos de Calificación de los Equipos?
- ¿Existe algún registro de eficiencia de columnas cromatográficas?
- ¿Si la muestra es analizada por Cromatografía, hay cromatogramas de la muestra con sus respectivos estándares?

## **Calibración**

- ¿Existe un Programa Maestro de Calibración y Mantenimiento que incluya los utilizados en el presente análisis?
- ¿Es efectuado correctamente y a tiempo?
- ¿Su Mantenimiento es Correctivo o Preventivo?
- ¿Se cuenta con procedimientos de calibración para los equipos?
- ¿Los procedimientos definen claramente los criterios de éxito?
- ¿Son trazables los datos de calibración de los equipos?
- ¿Se registran adecuadamente los Mantenimientos y reparaciones de los equipos ya sean externos o internos?
- ¿Existe un adecuado seguimiento a las fallas en la calibración de los equipos?

## **Reactivos**

- ¿Se encuentran debidamente etiquetados los reactivos y soluciones utilizados en los análisis (Volumétricas, de prueba, indicadores, etc.)? Fecha de preparación, caducidad, quién preparó, método utilizado, concentración, etc.
- ¿Se encuentran debidamente almacenados los reactivos y soluciones utilizadas (Volumétricas, de prueba, indicadores, etc.)?
- ¿Es adecuada la fecha de caducidad asignada? Explicar.
- ¿Existe algún procedimiento para la preparación y manejo de soluciones (Volumétricas, de prueba, indicadores, etc.)?
- ¿Las soluciones volumétricas son estandarizadas adecuadamente antes de usarse y hay evidencia de la estandarización?

## Registros

- ¿Se encuentran los resultados de los análisis registrados debidamente en bitácoras personales o en registros seguros?
- ¿Existe algún procedimiento para el manejo de la información y el registro de resultados?
- ¿Hay, al menos, registrados los siguientes datos? :
  - Nombre de la muestra.
  - Método utilizado
  - Resultados de cada prueba
  - Cálculos
  - Fecha de análisis
- ¿Se encuentran los datos asentados de forma que se pueda interpretar el análisis?
- ¿Las correcciones son hechas adecuadamente?
- ¿Se encuentran los análisis acompañados por sus respectivos cromatogramas, espectros, etc.?
- ¿Son verificados los cálculos y resultados por una segunda persona?
- ¿Los equipos utilizados en el análisis cuentan con carpeta propia en la que se registren los mantenimientos correctivos, preventivos, calibraciones, etc.?
- ¿Se mantienen registros de preparación de estándares y soluciones (volumétricas, de prueba, indicadoras, etc.)?

La información que se recabe a partir de las preguntas anteriores servirá para darse una idea de la situación actual de algunos de los sistemas de calidad dentro del laboratorio analítico.

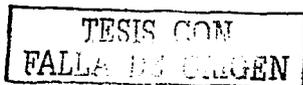
Hay que recordar que no es posible que en una sola visita se puedan efectuar todas las revisiones, por lo que es necesario que se programe el tiempo necesario para cumplir con todos los puntos de auditoría; habrá que determinar si se efectuará en uno o varios días antes de empezar con el trabajo.

Tampoco es seguro que con la revisión de los puntos anteriores se pueda cubrir a todos los equipos del laboratorio o a todos los procedimientos, pero hay que recordar que ningún auditor podría hacerlo, sea externo o interno, por lo que la información que se recolecte de este ejercicio será suficiente para que se determine la situación en general del trabajo analítico.

A manera de referencia, a continuación se muestran ejemplos típicos de cada una de las actividades que se realizan en la auditoría para las actividades comúnmente efectuadas durante un análisis. Dichos detalles pueden servir como referencia y/o complementar el cuestionario anterior.

## Recepción de muestras

- ❖ ¿Dónde sucede?
- ❖ ¿Cuándo sucede?
- ❖ ¿Quién recibe en el laboratorio?
- ❖ ¿Cómo se identifican?



- ❖ ¿Qué curso siguen?
- ❖ ¿Cómo se registra y qué se hace con el registro?

#### **Procedimiento de muestreo**

- ❖ ¿Existe solicitud de muestreo?
- ❖ ¿Quién muestrea?
- ❖ ¿Qué controles se tienen?
- ❖ ¿Hay un plan de muestreo?
- ❖ ¿En qué y con qué se muestrea?
- ❖ ¿Qué equipo es usado para almacenar?
- ❖ ¿Qué material es usado para limpieza?
- ❖ ¿Hay procedimientos escritos?

#### **Manipulación de muestras**

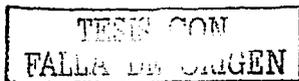
- ❖ ¿Cómo se almacenan al ser recibidas?
- ❖ ¿Cómo se almacenan durante su análisis?
- ❖ ¿Quién tiene acceso?
- ❖ ¿En qué ambiente son almacenadas?
- ❖ ¿De qué manera son desechadas después de su análisis?

#### **Balanzas**

- ❖ ¿Hay procedimientos de calibración? (frecuencia, ¿interna?, ¿externa?, etiqueta, etc.)
- ❖ ¿Se cuenta con masas de calibración? (almacenamiento, manipulación, control, certificados, etc.)
- ❖ ¿Se encuentra nivelada correctamente?
- ❖ ¿Se encuentra en condiciones de uso? (limpia, nivelada, etiquetada, calibración vigente, personal entrenado, registro de uso, etc.)
- ❖ ¿Se llenaron adecuadamente los registros de la prueba? (uso, material, tiempo, etc.)

#### **Mediciones de pH**

- ❖ ¿Calibrada en dos puntos?
- ❖ ¿Factor inclinación (Slope) de la curva de calibración aceptable?
- ❖ ¿Calibrada el día de uso?
- ❖ ¿Registro de cambio de electrodos y re-calibración?
- ❖ ¿Estabilizador de temperatura calibrado?
- ❖ ¿Se utilizan soluciones amortiguadoras frescas?
- ❖ ¿Electrodo en buenas condiciones?
- ❖ ¿Referencia de estándares usados?
- ❖ ¿Se llenaron adecuadamente los registros de la prueba? (uso, material, tiempo, etc.)
- ❖ ¿Personal entrenado en su uso?



### ***Pérdida al secado***

- ❖ ¿Equipo calibrado? (fecha, rango, etc.)
- ❖ ¿Termómetro o termopar calibrado? (fecha, rango, sumergido distancia correcta, etc.)
- ❖ ¿Se llenaron adecuadamente los registros de la prueba? (uso, material, tiempo, etc.)
- ❖ ¿Personal entrenado en su uso?

### ***Determinación de punto de fusión***

- ❖ ¿Equipo calibrado?
- ❖ ¿Termómetros adecuados? (tipo correcto, calibrados, certificados, sumergidos distancia correcta, etc.)
- ❖ ¿Estándares adecuados? (rango, tipo, vigentes, referencias, etc.)
- ❖ ¿Se llenaron adecuadamente los registros de la prueba? (uso, material, tiempo, etc.)
- ❖ ¿Personal entrenado en su uso?

### ***Determinación de agua método Karl Fischer***

- ❖ ¿Equipo calibrado?
- ❖ ¿Reactivos calibrados?
- ❖ ¿Buretas calibradas?
- ❖ ¿Trampas de humedad adecuadas?
- ❖ ¿Se utilizaron reactivos no caducos?
- ❖ ¿Se llenaron adecuadamente los registros de la prueba? (uso, material, tiempo, etc.)
- ❖ ¿Personal entrenado en su uso?

### ***Espectrofotometría***

- ❖ ¿Equipo calibrado? (longitud de onda, linealidad del detector, etc.)
- ❖ ¿Se encuentra validado el Software del equipo?
- ❖ ¿Se utilizaron los estándares adecuados para la calibración, de acuerdo a los procedimientos?
- ❖ ¿Se utilizaron estándares adecuadamente? (registro, preparación, almacenamiento, control, etc.)
- ❖ ¿Se compararon los espectros adecuadamente contra estándares?
- ❖ ¿Son los espectros de calidad adecuada?
- ❖ ¿Se llenaron adecuadamente los registros de la prueba? (uso, material, tiempo, etc.)
- ❖ ¿Personal entrenado en su uso?

### ***Cromatografía de líquidos***

- ❖ ¿Equipo calibrado? (flujo, exactitud de longitud de onda, temperatura calentador de columnas, volumen de inyección, etc.)
- ❖ ¿Existe un registro de columnas? (uso, eficiencia, platos teóricos, etc.)

- ❖ ¿Registro adecuado de cromatogramas? (muestras, estándares, adecuabilidad del sistema, etc.)
- ❖ ¿Se encuentra el equipo en buenas condiciones?
- ❖ ¿Se llenaron adecuadamente los registros de la prueba? (uso, material, tiempo, etc.)
- ❖ ¿Personal entrenado en su uso?

#### ***Cromatografía de gases***

- ❖ ¿Equipo calibrado? (temperatura de horno, flujo de gases, splits, etc.)
- ❖ ¿Existe un registro de columnas? (uso, eficiencia, etc.)
- ❖ ¿Registro adecuado de cromatogramas? (muestras, estándares, adecuabilidad del sistema, etc.)
- ❖ ¿Se encuentra el equipo en buenas condiciones?
- ❖ ¿Se llenaron adecuadamente los registros de la prueba? (uso, material, tiempo, etc.)
- ❖ ¿Personal entrenado en su uso?

#### ***Sistema desmineralizador de agua***

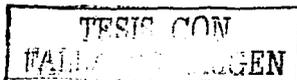
- ❖ ¿Hay pruebas de adecuabilidad para su uso en cromatografía o preparación de soluciones?
- ❖ ¿El equipo está calibrado? (registros, etiquetas, etc.)
- ❖ ¿Se verifica la conductividad?
- ❖ ¿Existe registro del cambio de cartuchos?
- ❖ ¿Registro de mantenimiento de lámparas UV?
- ❖ ¿Se llenaron adecuadamente los registros de la prueba? (uso, material, tiempo, etc.)
- ❖ ¿Personal entrenado en su uso?

#### ***Manipulación de resultados fuera de especificaciones***

- ❖ ¿Existe procedimiento escrito?
- ❖ ¿Es adecuadamente seguido?
- ❖ ¿Fueron involucradas las personas necesarias?
- ❖ Solicitar un ejemplo y el seguimiento que se le ha dado.

#### ***Instalaciones***

- ❖ ¿Existe un programa de limpieza en el laboratorio?
- ❖ ¿Se encuentra en buenas condiciones? (equipo, mesas de trabajo, pisos, área de lavado, espacios bajo de las mesas)
- ❖ ¿Hay espacio adecuado para recepción, almacenamiento y preparación de muestras?
- ❖ ¿Hay espacio suficiente para el trabajo escrito?
- ❖ ¿Se almacenan adecuadamente los registros?
- ❖ ¿El espacio es suficiente para el trabajo de los analistas?
- ❖ ¿El acceso a las instalaciones es controlado? Explicar.
- ❖ ¿El control ambiental es el adecuado? Explicar.
- ❖ ¿El ambiente laboral es seguro? Explicar.



## Anexo 2

### **Guía para auditar laboratorio de Control de Calidad Microbiológicos**

**(Utilizar el Formato que considere conveniente)**

Lugar de la auditoria:

Fecha:

Audidores:

#### **Ejercicio N° 1**

Escoger una muestra que ya haya sido analizada y registrar la siguiente información:

Producto:		Lote:	
Fecha de producción:		Artículo:	
Especificaciones		Fórmula:	
Producto Terminado:			

De esta muestra, seleccione un resultado microbiológico y evalúe lo siguiente:

#### **Analista**

¿Está claro quién efectuó la evaluación microbiológica?

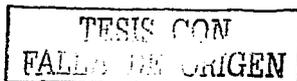
iniciales:	
Firmas:	
Fecha:	

#### **Curriculum Vitae**

- ¿Existe alguna matriz de entrenamiento? Si la hay anéxela
- ¿Están completos los registros de entrenamiento/calificación de analista?
- ¿Los procedimientos escritos se siguen?
- ¿Hay un programa de entrenamiento activo implementado?

#### **Verificación de los resultados**

- ¿Los resultados de las libretas de laboratorio coinciden con los de los registros de lote, sistema de datos, etc.?
- ¿Hay una segunda verificación de los datos?
- ¿Los cálculos son efectuados correctamente por método?



### **Registros de Laboratorio**

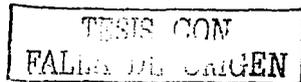
- ¿Están completos los registros de laboratorio?
- ¿Las correcciones son documentadas apropiadamente?
- ¿Las interrupciones están documentadas?
- ¿Se está utilizando una libreta de respaldo?
- ¿Se encuentran foliadas las hojas de la libreta?

### **Instrumentación**

- ¿La instrumentación aparece en el orden de trabajo correcto?
- ¿Los procedimientos escritos se siguen?
- ¿Los datos de calibración están actualizados y son aceptables?
- ¿Están definidos los criterios de éxito de calibración?
- ¿Todos los termómetros de laboratorios son verificados contra un termómetro certificado?
- ¿Qué sistema asegura que no se usará equipo sin calibrar?
- ¿Todos los ajustes son documentados apropiadamente?
- ¿Cuál es el status de gráficas de mantenimiento?
- ¿La autoclave ha sido validado?
- ¿La validación de la autoclave incluye la carga máxima?
- ¿Las temperaturas de operación son registradas según indica la frecuencia?
- ¿El baño de agua es limpiado periódicamente y se usa un bactericida?

### **Reactivos y Medios**

- ¿Los reactivos son almacenados apropiadamente y las fechas de caducidad son identificables?
- ¿Los registros de preparación de medios de cultivo se mantienen para reflejar fecha de preparación, fecha de caducidad, fabricante o proveedor de cada componente, número de lote de cada componente, cantidad constituyente, iniciales del analista, iniciales de una segunda verificación?
- ¿El pH es medido por el fabricante o proveedor del lote de medios?
- ¿Los medios son preparados según estándares de manufactura y todos los ingredientes adicionales agregados según la metodología?
- ¿Las pruebas de promoción de crecimiento, verificación de esterilidad y evaluación de funcionalidad son efectuadas cuando aplica? Verificar el último año de registro.
- ¿Los medios deshidratados y los preparados son almacenados apropiadamente? ¿Cómo?
- ¿Hay un procedimiento implementado para prevenir el utilizar cualquier medio de cultivo caduco? Explicar o anexas el procedimiento.
- ¿Se están usando los medios adecuados para cada método y fundidos máximo una vez?



### **Cultivos Stock (Cepario)**

- ¿Los siguientes cultivos stock (cepas) ATCC están a la mano si son requeridos? (Al menos deberán encontrarse las siguientes):

E. *Coli* 8739  
P. *Aeruginosa* 9027  
S. *Aureus* 6538  
C. *albicans* 10231

- ¿Las cepas son puras y se mantienen apropiadamente?
- ¿Se mantienen en los medios apropiados?
- ¿Son transferidos a intervalos correctos y las transferencias son documentadas?
- ¿Hay un procedimiento implementado para identificar la cepa a una frecuencia establecida?

### **Controles**

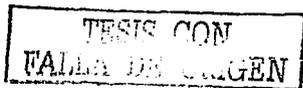
- ¿Los controles diarios son efectuados por cada método llevado a cabo? Explicar.
- ¿Los controles son efectuados apropiadamente y los resultados son documentados? Anexar un ejemplo.
- ¿El programa de monitoreo para el autoclave evalúa muerte biológica? Anexar gráfica.

### **Procedimientos internos escritos**

Existe algún encargado de:

- ¿Funcionamiento de instrumentos?
- ¿Criterios de éxito de calibración (verificación de resultados)?
- ¿Programa de entrenamiento y calificación de analistas?
- ¿Existe algún procedimiento para el seguimiento de Resultados Fuera de Especificaciones?
- ¿Los métodos microbiológicos son actuales, legibles y en lenguaje apropiado?
- ¿Hay verificación de todos los métodos?
- Enlistar al menos 5 métodos con los siguientes datos: Nombre del producto, método (y número), N° de emisión, fecha de emisión.

Deberán ser de 5 productos diferentes incluyendo el de Análisis de Agua purificada.



### **Calidad de los datos y Manejo de resultados fuera de especificaciones**

- ¿Existe una investigación cuando un resultado esta fuera de los limites de especificación?
- ¿Hay un procedimiento cuando un equipo está fuera de los límites de especificación?
- ¿Hay gráficas con inyecciones faltantes, números de página, etc.?
- ¿Hay alguna omisión de archivos en el sistema de captura de datos?
- ¿Hay alguna sospecha relacionada con la calidad global de los datos? Explicar.
- ¿Hay un sistema de captura de datos computarizado? Explicar cómo se maneja y verificar que se encuentre validado.

### **Evaluación y técnicas**

- ¿Es utilizado el periodo de incubación correcto?
- ¿Es prevenida la deshidratación de placas, invirtiéndolas?
- ¿A quien se le reportan los resultados y cómo?
- ¿Los límites de detección son entendidos?
- ¿Los analistas utilizan técnicas asépticas?
- ¿Los analistas limpian el exceso de agua del exterior de recipientes de medio al trabajar?
- ¿Las asas son flameadas apropiadamente?
- ¿Están limpias las manos y ropa de los analistas?
- ¿Está aislada el área de sembrado?

### **Protocolos de muestreo**

- ¿Los procedimientos escritos se siguen?
- Se mantiene la integridad global de la muestra?
- ¿La homogeneidad es demostrada?
- ¿Están documentados los lugares de muestreo?

### **Instalaciones**

- ¿Es adecuada la limpieza general?
- ¿El laboratorio microbiológico está separado de los otros laboratorios analíticos?
- ¿Se efectúa algún monitoreo ambiental dentro del área del sembrado? Cómo.
- ¿Se maneja adecuadamente el rol de sanitizantes dentro del laboratorio?
- ¿Es el sistema de manejo de aire adecuado para los contaminantes de % en placa?

## **Ejercicio N° 2**

Seleccionar una materia prima (de preferencia un ingrediente activo) que ya haya sido analizado y registrar la siguiente información:

Muestra:

N° de lote:

De esta muestra, escoger los resultados microbiológicos y evaluar lo siguiente:

### **Evaluación de materia prima**

- ¿Cuál es el estado del programa de evaluación reducido? (si lo hay)
- ¿Hay algún programa en el cual se audite a proveedores?
- ¿Los resultados del proveedor son verificados a ciertas frecuencias?
- ¿Qué procedimiento se sigue si los resultados difieren de los del proveedor?
- ¿Se reciben a tiempo los certificados de análisis del proveedor?
- ¿Hay un sistema para análisis global y es efectivo?

### **Analista**

- ¿Está claro quién efectúa la evaluación microbiológica? (Iniciales, fecha y firma).

### **Verificación de resultados**

- ¿Los resultados de la libreta de laboratorio coinciden con los de los registros de lote, sistema de datos, etc.?
- ¿Hay una segunda verificación de los datos?
- ¿Los cálculos son efectuados correctamente por métodos?

### **Registros de laboratorio**

Verificar si los registros de liberación microbiológica son de acuerdo a especificaciones.

El resultado de la prueba microbiológica es adecuado.

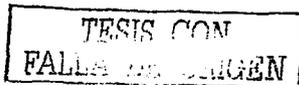
El tiempo de evaluación fue completo.

### **Controles**

- ¿Son los controles positivos y negativos (si aplican) efectuados adecuadamente y los resultados documentados?

### **Evaluación y técnicas**

- ¿Es utilizado el período de incubación correcto?
- ¿Los límites de detección son entendidos?



### **Protocolos de muestreo**

- ¿La frecuencia de muestreo está siendo seguida por especificación?

### **Ejercicio N° 3**

Observar a los analistas de laboratorio efectuando las siguientes habilidades microbiológicas:

- Pesado
- Pipeteado
- Evaluación/incubación de producto
- Evaluación de control
- Cálculo de resultados finales
- Operación de autoclave
- Operación del equipo
- Resiembras
- Tinción de Gram y trabajos de identificación

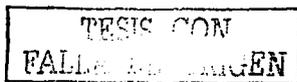
Además revisar si:

- ¿Está siendo utilizada la técnica adecuada?
- ¿El analista se ve confiado y conocedor?
- ¿Los procedimientos escritos están siendo seguidos?
- ¿Hay algunas sospechas acerca de la validez de los resultados?

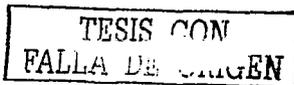
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Franco, A. (2000).  
[http://www.secofi.gob.mx/normas/ISO\\_9000/iso\\_9000.html](http://www.secofi.gob.mx/normas/ISO_9000/iso_9000.html). (Feb, 2001).
2. Dirección General de Normas (SECOFI). (1993). *Directrices para auditar sistemas de calidad-parte 1-Auditorias*. (NOM-CC-007/1-1993-SCFI).
3. Ponencia ISO 9000 (2000). <http://www.ceca.com.mx/ponencia.html>. (Feb 2001).
4. Broloer, C. (1980) *Pharmaceutical Engineering*, 1, 18.
5. Feigenbaum, A. (1983). *Total Quality Control*. (3ªEd). México: Continental.
6. Center for Drugs & Biologicals and Center for Devices & Radiological Health (FDA). (1984, March). *Guidelines on General Principles of Process Validation* (Working draft).
7. Motise, P. (1999, marzo). *Regulatorias Internacionales FDA*. *Informacéutico*, 6, 8.
8. Marcel Dekker, *Good Laboratory Practice Regulations*, A.F. Hirsh, (Ed.), New York. (1989).
9. Federal Insecticide, Fungicide and Roedenticide Act (FIFRA): *Good Laboratory Practice Standards*, Fed Reg 48, Nr 230, 53946-53969, Nov 29 (1983), effective May 2<sup>nd</sup>, 1984. United States Government Printing Office, Washington, D.C. Environmental Protection Agency (US).
10. Toxic Substance Control Act (TSCA): *Good Laboratory Practice*



- Standards*, Fed Reg 48, Nr 230, 53922-53944, Nov 29, 1983, effective Dec. 1983. United States Government Printing Office, Washington, D.C.
11. Automated Laboratory Standards: *Good Laboratory Practices for EPA Programs*. (Draft, June 1990, p5). EPA OIRM GALP publication, (US EPA), Research Triangle Park, NC, USA.
- 12.40 CFR Part 160: *Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act (FIFRA): Good Laboratory Practice Standards*. Fed. Reg 54, Nr. 158, 34053-34074, Aug 17, 1989, effective: Oct 16, 1989, United States Government Printing Office, Washington, DC.
- 13.40 CFR Part 792: *Toxic Substances Control Act (TSCA): Good Laboratory Practice Standards*. Fed. Reg 54, Nr. 158, 34034-34052, Aug 17, 1989, effective: Sept 18, 1989, United States Government Printing Office, Washington, DC.
14. International Drugs G.M.P.'s: edited by M.H. Anisfeld, Interpharm Press Inc. (1993).
15. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products*, part 1.3 in International Drug GMP's, June 1993, Interpharm Press, Inc.
16. Guide to Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories. United States Food & Drug Administration. The Division of Field Investigations, Office of Regional Operations, Office of Regulatory Affairs, July 1993.
17. Commission of the Council of the European Community, directives 87/18/EEC, 1987, 88/320/EEC, 1988 and 90/18/EEC 1990.



18. ISO Guide 25, *General requirements for the competence of calibration and testing laboratories*, 3<sup>rd</sup> edition 1990, International Organization for Standardization, Case postale 56, CH-1211 Geneve 20, Switzerland.
19. Wyeth (1998, junio). *Entrenamiento básico en GMP's*. México. Villa, R.
20. Wyeth (1998, sep). *Entrenamiento complementario en GMP's*. México. Villa, R.
21. Wyeth (1999, Feb.). *Microbiology Training*. México. Sánchez, R.
22. Wyeth (1998, jun). *Entrenamiento en Formación de Auditores*. México. Romo, W.
23. Genichi, T. (1978). *Introduction to Quality Evaluation and Quality Control*. Conferencia presentada en International Conference on Quality Control. Tokyo.
24. Bemsedefer, J. (1979). Approving a Process for Production. *Journal of Quality Technology*, 1, 1-12.
25. Samperio, B. (1998, mayo). Riesgo de contaminación microbiológica en productos llenados asépticamente. Conferencia presentada en *Curso de Calidad Total*. México, D.F.
26. Wyeth. (1998). *In-Plant inspection Programming*. Philadelphia, USA. Wright, R.
27. Dell, L.A. (1979) Aspects of Microbiological Monitoring for Non Sterile and Sterile Manufacturing Environments. *Pharmaceutical Technology*. 8.
28. Rivas. M. V. (1989). Aspectos generales de microbiología

Farmacéutica. Conferencia presentada en la *Academia Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, A.C. México, D.F.

29. Wechler, J. (1999, enero). Presiones y prioridades. *Latin America Pharmaceutical Technology*, 1, 8-12.

30. Wechler, J. (1997, julio). Armonización de inspecciones y GMP. *Latin America Pharmaceutical Technology*, 3, 8-11.