



**UNIVERSIDAD NACIONAL U. AUTONOMA
DE MEXICO** FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

Departamento de
Exámenes Profesionales

**AUDITORIAS TECNICAS EN LA INDUSTRIA
FARMACEUTICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ALEJANDRA MANZANO MONTIEL

ASESOR: Q.B.P. MARTHA ELENA GARCIA CORRALES



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Auditorias Técnicas en la Industria Farmacéutica"

que presenta la pasante: Alejandra Manzano Montiel.
con número de cuenta: 9661243-3 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Octubre de 2002

PRESIDENTE D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL Dra. Raquel López Arellano

SECRETARIO G.B.P. Martha E. García Corales

PRIMER SUPLENTE D.T.B. Marina L. Morales Galicia

SEGUNDO SUPLENTE M. en P.C. Cecilia Hernández Pardo

DEDICATORIAS.

A MIS PADRES.

*Gracias, a mis padres por brindarme una
carrera universitaria y apoyarme en mis
sueños y realización de esta tesis. Gracias
principalmente a mamá por confiar en mí y
que siempre ha estado en todos los momentos
importantes en mi vida y por impulsarme a
tomar muchas de mis decisiones y que a creído
en mí.*

A MIS HERMANOS.

*Les dedico esta tesis, por que deseo con todo
corazón que las cosas cambien y que nos
quejamos de las cosas que nos ha brindado la v
ida, pero no hemos hecho nada por
modificarlas, solo está en nosotros hacer esos
pequeños cambios.*

AGRADECIMIENTOS.

*Agradezco a la profesora Martha Elena por su
apoyo para la elaboración de esta tesis, por la
paciencia, su tiempo brindado y comprensión.*

*También agradezco a los profesores que hicieron
posible la revisión de esta tesis y sus comentarios
enriquecieron este trabajo: Profesores Rodolfo,
Marina, Cecilia y la Dra. Raquel.*

AUDITORIAS TÉCNICAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

ÍNDICE.

	Páginas.
1. Introducción	1
2. Justificación.	4
3. Objetivos.	6
4. Marco Regulatorio.	7
5. Auditoría.	8
5.1. Auditoría Interna.	8
5.2. Auditoría Externa.	8
5.3. Tipos de Auditoría.	9
5.3.1. Auditorías Financieras.	9
5.3.2. Auditorías de Sistemas de Calidad.	9
5.3.3. Auditorías Técnicas.	9
5.3.4. Tipos de Auditorías Técnicas.	9
5.3.4.1. Auditorías de sistemas críticos.	10
5.3.4.2. Auditorías de procesos.	10
5.3.4.3. Auditorías de producto.	10
5.4. Auditorías a Proveedores.	11
6. Grupo Auditor.	14
6.1. Auditor Líder.	14
6.2. Auditor.	14
6.3. Características del auditor líder y auditor.	15
6.4. Capacitación y entrenamiento del auditor y auditor líder.	16
6.5. Certificación y calificación del auditor líder y auditor.	16
7. Fases de la Auditoría.	18
7.1. Fase de preparación.	18
7.2. Fase de ejecución.	20
7.3. Fase de información.	22
7.3.1. Informe de Auditoría.	22
7.4. Fase de Cierre.	24
8. Auditorías de Sistemas Críticos.	28
8.1. Sistema Crítico del agua.	29
8.1.1 Tipos y especificaciones de agua utilizada en la industria farmacéutica.	29
8.1.2. Sistema de tratamiento de agua.	30

	páginas
8.1.3. Puntos a auditar en el sistema crítico del agua.	31
8.2. Sistema crítico del aire.	39
8.2.1. Sistema de manejo del aire.	39
8.2.2. Clasificación de las áreas y condiciones ambientales.	41
8.2.3. Control de las diferentes fuentes de contaminación ambiental.	42
8.2.4. Puntos a auditar en el sistema crítico del aire.	43
9. Auditorías de Procesos.	45
9.1 Instalaciones.	46
9.2 Personal.	49
9.3. Equipo.	51
9.4. Laboratorio Analítico y Microbiológico.	54
9.5. Validación de procesos.	62
9.6. Validación de procesos de limpieza.	64
9.7. Procesos de producción en general.	69
9.8. Proceso de productos sólidos no estériles.	76
9.8.1. Instalación.	76
9.8.2. Personal.	77
9.8.3. Equipo.	77
9.8.4. Proceso de manufactura.	78
9.8.5. Control analítico.	78
9.9. Proceso de productos líquidos y semisólidos.	83
9.9.1. Instalación.	83
9.9.2. Personal.	83
9.9.3. Equipo.	84
9.9.4. Proceso de manufactura.	84
9.9.5. Control analítico.	85
9.10. Proceso de productos estériles.	89
9.10.1. Personal	89
9.10.2. Instalaciones.	89
9.10.3. Equipo.	90
9.10.4. Proceso de manufactura.	91
9.10.5. Control Analítico.	93
9.11. Proceso de Acondicionamiento.	97

	Páginas.
10. Auditorías de Producto.	100
10.1 Quejas y Devoluciones.	101
10.2 Distribución.	108
11. Conclusiones	110
12. Anexos.	113
13. Glosario.	126
14. Bibliografía.	130

ÍNDICE DE TABLAS.

	Páginas.
Tabla 1. Tipos de agua utilizadas en la industria farmacéutica.	29
Tabla 2. Plan de muestreo del agua.	33
Tabla 3. Puntos a auditar en el sistema de tratamiento de agua.	36
Tabla 4. Tipos de filtros requeridos en la industria farmacéuticas.	40
Tabla 5. Clasificación de las áreas y condiciones ambientales.	41
Tabla 6. Principales fuentes de contaminación y control en el medio ambiente.	42
Tabla 7. Puntos a auditar en el sistema crítico del aire.	43
Tabla 8. Documentos a solicitar durante la verificación de las instalaciones.	48
Tabla 9. Puntos a auditar en el personal.	50
Tabla 10. Puntos a auditar en el equipo.	53
Tabla 11. Puntos a auditar en el laboratorio.	61
Tabla 12. Puntos a auditar en procesos de validación de limpieza.	68
Tabla 13. Clasificación de las formas farmacéuticas dependiendo la vía de administración.	69
Tabla 14. Puntos a auditar en el manejo de materiales.	75
Tabla 15. Pruebas analíticas de los productos sólidos.	78
Tabla 16. Puntos a auditar en los procesos de productos sólidos.	80
Tabla 17. Puntos a auditar en los procesos líquidos y semisólidos.	86
Tabla 18. Puntos a auditar en los procesos estériles.	94
Tabla 19. Puntos a auditar en el proceso de acondicionamiento.	99
Tabla 20. Puntos a auditar en quejas y devoluciones.	107
Tabla 21. Puntos a auditar en la distribución.	109

ÍNDICE DE DIAGRAMAS.

	Páginas.	
Diagrama 1	Tipos de Auditorías.	13
Diagrama 2	Realización de una auditoría	27
Diagrama 3	Implantación del sistema de tratamiento de agua.	35
Diagrama 4	Sistema de tratamiento de agua.	38
Diagrama 5 a	Área de flujo laminar vertical.	44
Diagrama 5 b	Área de flujo laminar horizontal.	44
Diagrama 6	Instalaciones de productos sólidos no estériles.	81
Diagrama 7	Puntos a auditar en los procesos de manufactura de productos sólidos no estériles.	82
Diagrama 8	Instalaciones de productos líquidos y semisólidos.	87
Diagrama 9	Puntos a auditar en los procesos de manufactura de productos líquidos y semisólidos.	88
Diagrama 10	Instalaciones de productos estériles.	95
Diagrama 11	Puntos a auditar en los procesos de manufactura de productos estériles.	96

ABREVIATURAS.

- **ASQ.** Sociedad Americana de Control.
- **BPF.** Buenas Prácticas de Fabricación.
- **BPL.** Buenas Prácticas de Laboratorio.
- **BPA.** Buenas Prácticas Analíticas.
- **CIPAM.** Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación.
- **FDA.** (Food Drug Administration), Administración de Medicamentos y Alimentos.
- **FEUM.** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- **GHVP.** Grupo Homologado de Validación de Proveedores.
- **HAVAC.** Sistema de Aire Acondicionado, Ventilación y Calefacción.
- **HEPA.** (High-Eficiency Particulate Air) Filtro de alta eficiencia para retención de partículas.
- **PEPS.** Primeras Entradas y Primeras Salidas.
- **SSA.** Secretaría de Salud.
- **UFC.** Unidad Formadora de Colonias.

1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica establece un conjunto de actividades necesarias para asegurar que los productos terminados cumplan con la calidad requerida debido a que los medicamentos tienen la finalidad de un beneficio que es la salud. Para que un medicamento pueda llegar al consumidor tiene que pasar por varias actividades de calidad lo que garantiza que durante el proceso de fabricación, acondicionamiento y distribución mantiene la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridos para su empleo, que no se encuentren contaminados o alterados y no representen un riesgo para la salud.

Para verificar que estas actividades de calidad y sus resultados se realizan de acuerdo a las disposiciones preestablecidas, es necesario realizar un examen sistemático e independiente llamado **AUDITORIA**. Existen diferentes tipos de auditorías: Financieras, Sistemas de Calidad y Técnicas. El presente trabajo se enfoca a las **Auditorías Técnicas**, existen tres tipos:

1. Auditorías de Sistemas Críticos. Se utiliza para verificar la adecuación y eficiencia de los sistemas que tienen un impacto directo sobre los productos y procesos que son el agua, el aire, el vapor, el aire comprimido o algún otro sistema que representa una fuente potencial de contaminación en el producto.

2. Auditoría de un Proceso. Abarca una línea de producción completa para una o varias formas farmacéuticas, se aplican varios procedimientos como: validación de los procesos, calificación de las áreas y equipos, especificaciones para cada producto, procedimientos de limpieza, procesos de fabricación, acondicionamiento, limpieza, capacitación del personal, pruebas de laboratorio, etc.

3. Auditoría de producto. Se enfoca solamente al producto terminado sometido a varios procesos y controles que surgen de un sistema, se basa en las especificaciones de calidad como producto terminado y la aceptabilidad en el mercado, comprobando de manera documental y bajo evidencias objetivas que el producto cumple para lo que fue diseñado, se enfoca primordialmente al análisis de quejas por parte del cliente, una revisión anual del producto por parte de la empresa y un sistema de control de investigación de registro de quejas y devoluciones.

Este tipo de revisión en la industria farmacéutica se realiza en forma interna dentro de la misma organización - **Auditorías Internas** - y la realizada por terceros que trabajan de manera independiente a la organización - **Auditorías Externas** -.

Para realizar la auditoría es a través de un **grupo auditor**, esta compuesto por un **auditor líder** y los **auditores**; el auditor líder es el que organiza, dirige y realiza el informe de la misma y los auditores participan en el proceso de está, sujetándose a las reglas emitidas por el auditor líder y al programa establecido. Las personas que realizan las auditorías son capacitadas y entrenadas para llegar a ser auditores, deben de cumplir con un perfil que involucra ciertas características que son: integridad, responsabilidad, capacidad de cooperación, adaptabilidad, sentido común, etc. Dentro de la capacitación y entrenamiento se les da a conocer los diferentes tipos de auditorías, las fases de esta y normas que sustentan los puntos a evaluar durante la auditoría. Al término de la capacitación se califican a las personas que pueden ser auditores a través de un examen, este acredita que son aptos para ser auditores o auditor líder, se le entrega un certificado que hace constar que recibieron y acreditaron de manera exitosa la capacitación teórica y práctica recibida.

La ejecución de una auditoría se realiza a través de procedimientos documentados y establecidos. Está compuesta por cuatro fases consecutivas que son:

1. De **preparación** comienza desde que se asigna la auditoría, incluyendo la asignación del grupo auditor, el alcance de esta y sus objetivos.

2. De **ejecución** consta de la obtención de la información a auditar, examinando la evidencia objetiva y registrando los detalles en las listas de verificación que se elaboran a través de una investigación de normas que regulan la industria farmacéutica y evaluación de evidencias objetivas.

3. De **información** incluye una reunión final con los auditados donde se muestran los hallazgos encontrados asegurándose que se comprenda por ambas partes.

4. De **cierre** se refiere a las acciones resultantes del informe y la documentación de todo el trabajo auditado.

Una vez recibidas las respuestas de los hallazgos de la auditoría, el auditor debe realizar actividades de seguimiento, normalmente con otra auditoría, para verificar que el auditado halla corregido sus deficiencias y ejecutado acciones correctivas o preventivas.

La industria farmacéutica tiene la responsabilidad de evaluar el desempeño de los proveedores de insumos, materias primas, materiales de acondicionamiento y componentes auxiliares para la fabricación de los medicamentos esto se realiza a través de una auditoría, ya que son parte del sistema de calidad total la cual comprende las mismas fases y los mismos puntos a auditar para los procesos, sistemas críticos y productos para la fabricación de medicamentos. El presente trabajo se enfoca a las auditorías técnicas y la realización de éstas, resaltando los puntos a auditar en sistemas críticos, procesos y productos para la industria farmacéutica.

2. JUSTIFICACIÓN.

PROBLEMÁTICA. La falta de revisión de los sistemas de trabajo nos llevan a la generación de fallas y errores que pueden ir desde una inconformidad telefónica por parte de un cliente o consumidor aislado hasta la muerte de personas que consumen un producto que presenta un riesgo para la salud. Hoy en día la industria farmacéutica cuenta con un sistema de calidad ineludible, que a diferencia de algunos años que no existía una revisión de cada una de las actividades que se realizaban, había una alta probabilidad de cometer grandes y graves errores por parte de los fabricantes, tal es el caso de la Talidomida que fue sintetizada en 1965 por la compañía alemana Chemie Grünental con el nombre de Contergan forte. A partir de 1958 salió al mercado en 11 países occidentales, 17 de Asia y 7 de Africa. Fue utilizado como hipnótico suave y se vendió como sedante para las náuseas, vómito y malestares del embarazo como una buena tolerancia aún a dosis mayores a las indicadas, cinco años después de haber salido al mercado dejó entre 4, 000 y 12, 000 niños con malformaciones en todo el mundo, los que aproximadamente el 15 % había fallecido en 1956, ya fuera por efecto del fármaco o en algunos casos por infanticidio a manos de las madres angustiadas. La Talidomida se retiró del mercado en el año de 1962.

En 1937, alrededor de 100 personas fallecieron por falla renal antes de ser retirada del mercado, como consecuencia de la comercialización por parte de Massengill Company, de un "elixir de sulfanilamida" disuelto en dietilenglicol. Este tipo de errores se podría haber evitado con una previa investigación a la salida de estos productos al mercado.

El laboratorio debe efectuar revisiones periódicas y sistemáticas que se llevan a cabo en la industria farmacéutica como parte del sistema de aseguramiento de calidad con la finalidad de asegurar que el producto cumple satisfactoriamente con las especificaciones regulatorias, de la casa matriz o corporativas y con los requerimientos del cliente demostrando a través de todas las actividades que el producto es seguro, efectivo y de calidad consistente.

El presente trabajo pretende resaltar que mediante las auditorías es posible detectar fallas de manera oportuna, ya que al percibir oportunamente se puede corregir y prevenir errores que no se aprecian a simple vista. La prevención de errores o fallas beneficia en los siguientes aspectos:

- Evita reprocesos.
- Rechazo del producto por los consumidores.
- Sanciones por entidades regulatorias.
- Adquisición de los materiales de insumo que sean de la calidad requerida.

Lo anterior nos lleva a una reducción de costos al evitar reprocesos que provocan consumo de materiales, horas hombre, quejas y devoluciones por parte de los clientes y el pago de sanciones económicas por incumplimiento a las disposiciones regulatorias.

Es sumamente importante que el Q.F.B. dentro de su formación profesional se encuentre debidamente informado de la razón de realizar auditorías, los beneficios económicos que nos proporcionan, así como realizar las auditorías dentro de nuestro campo de trabajo o responder a ellas cuando se está siendo auditado.

Debido a que dentro de la formación académica de los Q.F.B de la FES- Cuautitlán no incluye materias obligatorias relaciones a las auditorías en la industria farmacéutica, excepto los alumnos que cursan el Paquete terminal de Control de Calidad y la importancia de las mismas, en los procesos farmacéuticos y que no existen referencias bibliográficas específicas que proporcionen información de las auditorías técnicas para verificar sistemas, productos y procesos de la industria farmacéutica, el presente trabajo pretende ser un apoyo didáctico en las asignaturas de Legislación y Administración Farmacéutica, Tecnología Farmacéutica y Control de Calidad, así como una referencia informativa para aquellas personas que se desempeñan en alguna actividad operativa dentro de la industria farmacéutica y que de una u otra manera participan directa o indirectamente en las auditorías aplicadas. El trabajo es una compilación de información obtenida a través de una revisión y depuración bibliográfica, hemerográfica y consulta electrónica de los requerimientos mínimos actuales por parte de la Secretaría de Salud, la FDA y organismos internacionales.

3. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

- Destacar la importancia y aplicación de las Auditorías Técnicas a través de una revisión documental, como parte del sistema de Calidad de los diferentes procesos y sistemas para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Definir los diferentes tipos de auditorías técnicas y las características que debe cumplir un grupo auditor.
- Describir el desarrollo y los lineamientos básicos de una auditoría destacando las diferentes fases de ésta.
- Dar a conocer cuales son los puntos a auditar en un sistema, proceso y producto dentro de la industria farmacéutica.

4. MARCO REGULATORIO.

La industria farmacéutica está regulada por un marco legal que establece los lineamientos mínimos que debe cumplir la industria farmacéutica para fabricar medicamentos; está constituido por la ley general de salud, sus reglamentos y normas, que son base y punto de partida para realizar una auditoría en la industria farmacéutica. Las guías y normas son:

- Reglamentos de insumo para la Salud.
- NOM- 059-SSA1-1993. Establece buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- Guía de prácticas adecuadas de manufactura farmacéutica, editada por CIPAM y evaluada por la Comisión Permanente de la FEUM.
- Guías de Inspección para los procesos farmacéuticos por la FDA.
- NOM-176-SSA1-1998. Requisitos mínimos para los proveedores de fármacos para la elaboración de medicamentos.
- NOM-164-SSA1-1998. Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
- Auditorías Técnicas en la Industria Farmacéutica, editada por CIPAM.

La realización de las auditorías también está regulada por normas emitidas por la secretaria de comercio y fomento industrial, la cual enfatiza la importancia de las auditorías de calidad como una herramienta clave de la administración y establece los principios básicos, criterios y prácticas de auditorías para establecer, planear, efectuar y documentar auditorías de sistemas de calidad. Las normas emitidas son:

- NMX-CC-007/1-1193-SCFI "Directrices para auditar sistemas de Calidad - Parte 1 – Auditorías.
- NMX-CC-007/2-1993-SCFI "Directrices para auditar sistemas de calidad – Parte 2- Administración del Programa de Auditorías"
- NMX-CC-008-1993-SCFI. "Criterios para auditores de Sistemas de Calidad".

5. AUDITORIA.

La Sociedad Americana de Control (ASQ) define Auditoria de Calidad como: "Una actividad realizada de acuerdo con procedimientos escritos o listas de comprobación, para verificar por medio de un examen o evaluación de evidencias objetivas que los elementos aplicados de un Sistema de Aseguramiento de Calidad han sido desarrollados, documentados y efectivamente instrumentados de acuerdo a requerimientos específicos". (1,26,30,31 y 35)

La revisión es por parte de la misma empresa o una empresa independiente a la organización; las auditorias son:

5.1. Auditorías Internas.

Es importante que la industria farmacéutica tenga una retroalimentación en el avance del proceso del sistema de aseguramiento de la calidad, con el objetivo de conocer si se han cumplido o no las expectativas planificadas con respecto a las condiciones reales del proceso y con ello determinar la efectividad del sistema de calidad.

Las auditorías deben estar documentadas y se requiere tener el compromiso para llevar a cabo el seguimiento de las acciones correctivas o preventivas de las desviaciones encontradas por medio de los responsables del área o departamento para asegurar que no se presentará nuevamente. La empresa debe comprometerse en la implantación de los sistemas de calidad con la madurez necesaria para cumplir con las especificaciones mínimas. Al llevar a cabo una auditoría interna, es necesario que no haya auto complacencia, ya que hay una tendencia muy marcada a considerar que alguna actividad que se tiene en los planes se toma como ya realizada. (2,28 y 41)

5.2. Auditorías externas.

Este tipo de auditorías requiere definir, diseñar, desarrollar, emitir, implantar y mantener los procedimientos de planificación, verificación y control de las auditorías externas realizadas por una entidad ajena a la empresa auditada.

La realiza una organización independiente y autorizada para evaluar el sistema de aseguramiento de calidad; su objetivo es dictaminar imparcialmente los sistemas de trabajo emitiendo un reporte que establezca el grado de efectividad del sistema de calidad y si cumplen con los requerimientos. Algunas empresas proporcionan a la industria farmacéutica auditada un certificado de cumplimiento con las normas establecidas para el ramo farmacéutico, siempre y cuando la organización auditora se encuentre autorizada como empresa certificadora. ^(1, 47 y 41)

5.3 Tipos de Auditorías.

Existen diferentes formas de auditorías y cada una de ellas tiene sus propias aplicaciones y requisitos: Auditorías Financieras, Auditorías de Sistemas de Calidad y Auditorías Técnicas. El diagrama 1 (pag – 13 -) muestra los diferentes tipos de auditorías.

5.3.1 Auditorías financieras. Son ejecutadas por personal que ha recibido formación en procesos contables. Su objetivo básico consiste en verificar que los métodos contables de una organización proporcionen el estado financiero de la empresa. ⁽¹⁾

5.3.2 Auditorías de Sistemas de Calidad. Es una revisión de la estructura organizacional, de los procedimientos, procesos y los recursos para implantar la administración de calidad. ^(1, 2, 31 y 44)

5.3.3 Auditorías Técnicas. Es un examen sistemático e independiente para determinar si las actividades de calidad y sus resultados cumplen con los requerimientos de las buenas prácticas de manufactura, las normas oficiales mexicanas y con las especificaciones para los diferentes productos en la industria farmacéutica, y si estos lineamientos fueron o son implementados eficientemente y que logran cumplir con el objetivo principal que es obtener un producto de calidad consistente. Las auditorías técnicas se desarrollan en el presente trabajo debido a que estas tienen mayor importancia para la industria farmacéutica dado que en ellas se detecta el nivel de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura que son la base principal para asegurar que un medicamento es seguro y eficaz, esta revisión es de tres tipos. ⁽²⁶⁾

5.3.4 Tipos de Auditorías Técnicas.

5.3.4.1 Auditorías a los sistemas críticos. En la industria farmacéutica los sistemas a verificar son los sistemas críticos: aire y agua, dado que tienen un impacto directo sobre los procesos y productos. En el capítulo 8 (páginas 29 a la 38) se menciona detalladamente los puntos más importantes a auditar en este tipo de auditorías. ⁽³⁴⁾

5.3.4.2 Auditorías a los procesos. Esta auditoría abarca un proceso completo, en el cual se aplican varios procedimientos y registros emergentes. Los diferentes procesos para la fabricación de medicamentos son:

- Procesos farmacéuticos para productos sólidos no estériles.
- Procesos farmacéuticos para productos semisólidos y líquidos no estériles.
- Procesos farmacéuticos para formas farmacéuticas estériles.

Durante la verificación de los diferentes procesos a auditar, se examinan las condiciones de operación en cada línea de fabricación y en general se verifican los siguientes puntos que implica cualquier proceso ya sea para la industria farmacéutica o para sus proveedores que surten los materiales a la industria farmacéutica.

- Instalaciones.
- Personal.
- Equipo.
- Validación de limpieza de equipo e instalaciones.
- Validación de los procesos.
- Laboratorio analítico.

5.3.4.3 Auditorías a producto. Se centra en un solo tipo de producto, que ha sido sometido a varios procesos, verifica los controles que surgen de un sistema y da a conocer la calidad del producto. ⁽⁴¹⁾

Las auditorías de procesos y producto se mencionan mas ampliamente en los capítulos 9 y 10 (páginas 45 a la 109) respectivamente.

5.4. Auditorías a proveedores.

La industria farmacéutica tiene la obligación de auditar a sus proveedores de materias primas, materiales y demás insumos ya que es importante conocer la calidad del producto que se compra dado que repercute en la fabricación de sus productos; también se verifican los mismos puntos en sistema, procesos y producto terminado pero para materia prima ó materiales.

Existen empresas no gubernamentales dedicadas a auditar a fabricantes de materia primas y materiales. En México se encuentra un grupo conocido como **GHVP** (Grupo Homologado de Validación de Proveedores), en el que participan de manera voluntaria laboratorios farmacéuticos, tanto nacionales como multinacionales, coordinados por un Comité Directivo. Dicho grupo está principalmente enfocado a realizar auditorías de calidad a proveedores de la industria farmacéutica nacional con el fin de validarlos, sin descuidar los aspectos regulatorios, las Buenas Prácticas de Fabricación y las oportunidades de mejora de la calidad tanto de proveedores como de los laboratorios participantes. Todos los integrantes del grupo trabajan en conjunto para armonizar los criterios de auditoría y validación de proveedores, así como para promover la armonización de especificaciones. ⁽⁴²⁾

A diferencia de otros grupos o asociaciones profesionales relacionados con las ciencias farmacéuticas, el grupo **GHVP** lo integran profesionales de la industria farmacéutica, que pertenecen a las áreas de calidad, producción, compras, servicios técnicos y desarrollo; involucrados en el proceso de evaluación, control, validación y auditoría de proveedores. El grupo referido funciona, a través de las reuniones de los representantes de los laboratorios y también por la estrecha comunicación que existe con las autoridades sanitarias para la realización de actividades y proyectos.

La Regulación Sanitaria Mexicana indica que la responsabilidad de la aprobación de proveedores recae en los laboratorios farmacéuticos. Así mismo la **NOM-176-SSA1-1998** establece: "Requisitos mínimos para los proveedores de fármacos para la elaboración de medicamentos", que los proveedores deben cumplir con dichos requisitos para proveer a la Industria Farmacéutica. Para la elaboración de fármacos los proveedores deben cumplir con los requisitos de la **NOM-164-SSA1-1998** establece: "Buenas Practicas de Fabricación de Fármacos".

La mayoría de los proveedores de la industria farmacéutica (excepto los de principios activos), no son visitados por las autoridades sanitarias, y la calidad de muchos de sus productos incluso no llegan a encontrarse en la Farmacopea Nacional. Si bien algunos proveedores llegan a

estar Certificados bajo ISO-9000, no hay garantía que su proceso y productos cumplan con lo establecido en las Buenas Prácticas de Fabricación de la Industria Farmacéutica. ^(39 y 42)

En la práctica actual de la industria existen los siguientes mecanismos para la aprobación de proveedores.

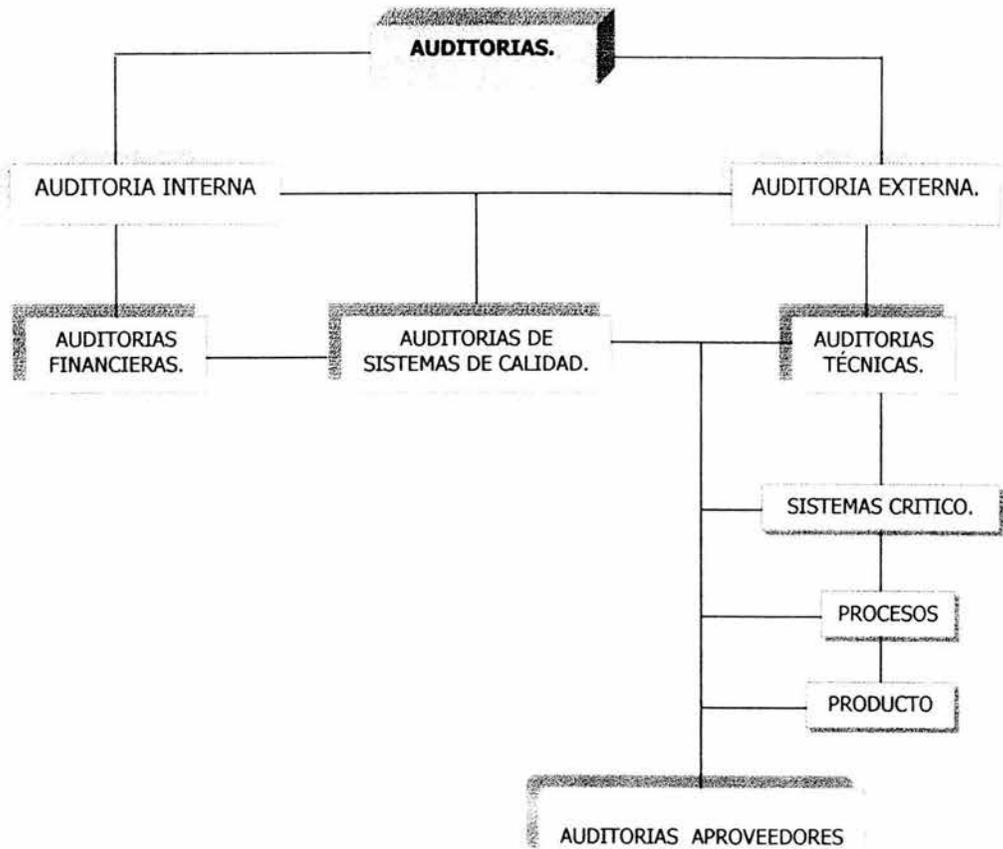
- ✓ Evaluación continua, lote a lote, de insumos, evaluados contra farmacopeas oficiales o especificaciones internas.
- ✓ Verificación de los datos reportados en un certificado de análisis del proveedor.
- ✓ Referencias o recomendaciones de otros laboratorios o casas matrices.
- ✓ Auditorías de calidad a proveedores y evaluación de muestras.

Dado que las especificaciones de calidad han llegado a ser tan diferentes entre los clientes de un mismo proveedor, que llega a ser virtualmente imposible el pensar en un producto que pueda ser surtido de manera global, que es la tendencia de la industria farmacéutica para sus productos terminados.

Por lo que es importante para la industria farmacéutica realizar auditorías a sus proveedores de materias primas y demás insumos. El **GHVP** desarrolla un proceso interno de certificación y desarrollo de auditores, el cual es aceptado y adoptado como principio básico de operación del grupo. ⁽⁴²⁾

El **GHVP** dedica sus esfuerzos y recursos para la capacitación y certificación de auditores en Buenas Prácticas de Fabricación, para llevar a cabo los cambios necesarios en su proceso de evaluación y auditoría, para trabajar en equipos con las autoridades Sanitarias Mexicanas en el establecimiento de una Normatividad y procesos formales de aprobación de proveedores. ⁽⁴⁶⁾

Diagrama 1. Tipos de auditorías.



6. GRUPO AUDITOR.

El equipo de personas seleccionadas para llevar a cabo una auditoría debe contar con suficiente experiencia y capacitación en cuanto al enfoque auditar está integrado por lo menos, por dos personas, un auditor líder y un auditor, no deberán ser más de 6 personas. Las personas que se desempeñan como auditores en la industria farmacéutica deben tener formación académica y/o contar con amplia experiencia demostrada en el área farmacéutica. ^(1,21 y 44)

6.1 Auditor líder.

Es el responsable de todas las fases de la auditoría, teniendo la capacidad y experiencia para tomar decisiones finales con respecto a la condición y a cualquier observación de la auditoría. ^(1,21 y 44)

El auditor líder tiene las siguientes responsabilidades:

- ✓ Ayudar a la selección de los demás miembros del equipo auditor.
- ✓ Preparar el plan de auditoría.
- ✓ Representar al grupo auditor con el auditado.
- ✓ Presentar el informe a de auditoría.

6.2 Auditor.

Es la persona que está calificada y autorizada para realizar la auditoría, y solo desempeñan parte de la auditoría bajo la supervisión del auditor líder. ^(1,21,32,33 y 44) Tiene las siguientes responsabilidades:

- ✓ Cumplir con los requisitos aplicables a la auditoría.
- ✓ Comunicar y aclarar los requisitos de la auditoría.
- ✓ Planear y aclarar los requisitos de la auditoría.
- ✓ Planear y ejecutar las responsabilidades asignadas en forma efectiva y eficiente.
- ✓ Documentar las observaciones y las no conformidades.
- ✓ Informar los resultados de la auditoría.
- ✓ Cooperar y apoyar al auditor líder

6.3. Características del auditor y auditor líder.

Un auditor debe tener en cuenta, además del dominio de las técnicas de auditoría, (estas se adquieren por capacitación teórica y entrenamiento práctico), otras aptitudes como la capacidad de las relaciones humanas, cultura, comunicación oral y escrita. ^(1 y 21) El auditor debe reunir las siguientes características:

Integridad Personal. Además de los dotes morales, necesarios para desarrollar cualquier actividad laboral, deben ser imparciales y si por alguna cuestión no pudiese ser imparcial, deberá tener la honestidad de declararse incompetente en este asunto.

Responsabilidad. Deberá decidir con responsabilidad que cosas son, o no razonables. De la justicia de sus veredictos puede depender el prestigio propio y ajeno.

Capacidad de cooperación y construcción. La auditoría no solo pretende controlar sino también optimizar y esto se logra cooperando con los auditados tratando de ayudarlos a solucionar los problemas y mejorar los sistemas y métodos de trabajo.

Adaptabilidad. El auditor debe adaptarse rápidamente a los requerimientos de los distintos sistemas que debe auditar, adecuándose al sistema en el que esté trabajando evitando querer compararlos con aquellos en los que ha trabajado en el pasado.

Curiosidad: Debe investigar aquello que lo inquieta o no lo satisfaga y no debe conformarse cuando sus sentidos le digan "hay algo que no es como debería ser".

Audición. Todas las características precedentes quedan reducidas a la nulidad si el auditor no sabe escuchar. Un juicio acertado sólo será posible escuchando con la mente abierta, dejando que los auditados se expliquen, haciendo las preguntas necesarias pero escuchando atentamente la respuesta.

El auditor debe ser capaz de provocar, desde un principio, una actitud favorable hacia las personas y su actividad de inquirir e interpretar los hechos que puedan ser causa de errores y que requieren de un acción correctiva pero sin abusar. El auditor debe poner por escrito, con precisión, aquello que ha descubierto escuchado o decidido. Debe tener capacidad para extraer y proporcionar información, tanto verbalmente como por escrito.

6.4. Capacitación y entrenamiento del auditor y auditor líder.

El personal que realiza las auditorías debe ser sometido a una capacitación teórica y entrenamiento práctico. ^(22 y 44)

La capacitación teórica puede ser interna o externa dependiendo de la empresa y debe cubrir temas como:

- Tipos de auditorías.
- Planteamiento, programación y desarrollo de auditorías.
- Normas y especificaciones aplicables, además de otros temas afines que forman la base de un buen desempeño.

O bien entrenamiento práctico que consiste en que el personal que es entrenado debe formar parte de un grupo auditor en calidad como "auditor en entrenamiento o auditor observador".

Al finalizar la capacitación y entrenamiento es necesario someter al aspirante a auditor o auditor líder a un examen escrito. Dicho examen, con su calificación debe archiversse en el expediente de cada cursante como evidencia objetiva del nivel logrado.

6.5 Certificación y calificación de un auditor o auditor líder.

Una vez complementada la cantidad mínima de auditorías requerida y habiendo tenido un desempeño satisfactorio en el entrenamiento, la persona a ser auditor o auditor líder podrá ser calificado. Deberán ser registrados en un formato de "Registros de Certificación de Auditores de Calidad", la calificación obtenida. Ver Anexo I. (pag – 113 y 114 -). ^(21,42 y 44)

La calificación es un status requerido por la mayoría de las normas y especificaciones, debido a que es evidencia objetiva de la certificación.

Para ser certificado como auditor el aspirante deberá tener participación en auditorías como observador, la cuál es una forma de dar al aspirante la oportunidad de observar la técnica de auditoría en un área fuera de su ambiente y experiencia. Estas auditorías deberán ser realizadas bajo la supervisión de un auditor certificado y deberá cumplir con su capacitación teórica. Al reunir

estos requisitos es necesario llenar y enviar la forma de reporte donde se documenta su participación en la auditoría. Ver Anexo II. ^(21, 41 y 42)

Para la certificación de un auditor líder el aspirante deberá demostrar sus habilidades para auditar basándose en los estándares utilizados, la auditoría debe ser realizada con un auditor líder certificado y tener las auditorías a cumplir por lo que deberá llenar y enviar la forma de reporte donde se documenta su participación en la auditoría. El auditor certificado será responsable de observar y evaluar al aspirante de acuerdo a la forma de evaluación correspondiente. Ver anexo III.

En el certificado de calificación debe constar toda la información que acredite la suficiente capacitación teórica y entrenamiento práctico para ser calificado, así como también el resultado del examen y la opinión del auditor líder que tuvo a su cargo el entrenamiento. ^(21, 41 y 42)

Para ser calificado como auditor y auditor líder, además de cumplir con todos los requisitos para la calificación como auditor, se debe cumplir con la mayor cantidad posible de auditorías acumuladas, como guía se podría establecer un mínimo de quince en un período no mayor a tres años. Deberá contar con la opinión gerencial respecto del desempeño del auditor. ⁽²¹⁾

7. FASES DE LA AUDITORÍA.

Para el desarrollo de una auditoría se deben mantener y establecer procedimientos documentados para planear y realizar éstas, los procedimientos deben elaborarse de manera clara y tangible, deben incluir los siguiente métodos son:

- De preparación de auditorías, incluyendo la composición y formación del equipo auditor y la elaboración de las listas de comprobación.
- Para realizar las auditorías, como se registran y comunican los hallazgos durante el proceso de la auditoría.
- Para informar de los resultados de la auditoría y la elaboración del informe.
- Para cerrar la auditoría y acciones correctivas de los resultados.

La auditoría es un proceso secuencial que se divide en cuatro fases que son: ^(1,37, 38 y 44)

1. Fase de preparación.
2. Fase de ejecución
3. Fase de información.
4. Fase de cierre.

7.1. FASE DE PREPARACIÓN.

Comienza con la asignación de una auditoría particular hasta la recopilación de la información en el lugar, y está diseñada de manera flexible con el fin de permitir cambios y consta de los siguientes puntos: ^(1 y 37)

- a) Definir el propósito de la auditoría.
- b) Definir el ámbito o alcance de la auditoría.
- c) Determinar los recursos que se van a aplicar.
- d) Identificar los documentos de referencias (las normas de sistemas de calidad, normas técnicas, u otras aplicables a la entidad a auditar).
- e) Revisar el historial del auditado.
- f) Elaborar listas de verificación o comprobación.
- g) Contacto inicial.
- h) Notificación formal.

a) Propósitos. Es lo que se quiere conseguir con la auditoría. Normalmente se escribe por lo menos una frase.

b) Ámbito o alcance. Determinar el perímetro alrededor del área que se va auditar e identificar los elementos, grupos y actividades que se van a examinar. Se debe considerar el tiempo disponible de las personas del área que se audita.

c) Los recursos que se van a aplicar. Asignar el grupo auditor, las personas destinadas a realizar la auditoría y el tiempo.

d) Normas o criterios que se aplican según las cuales se mide la actuación de una actividad, dependiendo del producto.

e) Es indispensable revisar los registros de auditorías anteriores para determinar las condiciones que tenía el auditado, revisando las listas de verificación para examinar que si existe algún incumplimiento y poder realizar las nuevas listas de verificación.

f) Listas de verificación de las auditorías. Es una lista de los diversos ámbitos que se examinarán durante la auditoría que sirve de guía para todo el equipo auditor. Por lo que debe proporcionar la identificación clara del tema concreto de la auditoría a la que se refiere, la actividad u organización, las fechas de la auditoría, enumerar los puntos concretos que se van a examinar, referencias a la sección concreta de la norma que establece ese requisito, observaciones o anotaciones de los resultados, y la identificación de las personas con las que se habló. Ver un ejemplo en el anexo IV (páginas 120 y 121).

Listas de verificación normalizadas son estándares emitidas por otras organizaciones relacionadas a la organización auditada y pueden ser una guía de preguntas potenciales sobre las que basarse. Para la industria farmacéutica se realizan de acuerdo al objetivo y alcance de la auditoría y depende del grupo auditor, pero también existen listas de verificación emitidas por SSA y las del CIPAM.

g) Contacto inicial. Se notifica al auditado antes de iniciar la auditoría y se le da a conocer el propósito y el ámbito de esa auditoría, en el contacto inicial se le pide una copia de los métodos formales de control, es conveniente tener las especificaciones y descripción del proceso y del producto.

h) Notificación formal. Se remite por lo menos, treinta días antes del comienzo de la fase de ejecución a través de un Plan de auditoría, debe ser dirigida a la alta dirección y debe incluir los siguientes puntos. Ver un ejemplo en el anexo V (páginas 121 y 122).

- Organización.
- Propósito de la auditoría.
- Ámbito de la auditoría.
- Normas empleadas.
- Actividades que van auditar.
- Identificación de los miembros del equipo auditor.
- Programación preliminar de la auditoría.

7.2 FASE DE EJECUCIÓN.

Empieza con la reunión inaugural con el auditado e incluye la recopilación de información y el análisis de ésta. Se realiza normalmente por medio de entrevistas y examinando los registros o documentos. ⁽¹⁾

Abarca, el período de tiempo desde la llegada del grupo auditor al lugar de la auditoría, pero sin incluir, la reunión final. Consta de los siguientes puntos:

1. Reunión inaugural.
2. Verificación del sistema de control.
3. Reuniones entre el equipo de auditor y el auditado.
4. Conclusiones provisionales.

1. Reunión inaugural.

Todas las auditorías deben tener algún tiempo de reunión inaugural con objeto de establecer una relación personal entre los miembros del equipo auditor y el grupo auditado. En la reunión deben estar presentes el director del área o grupo que se va auditar, directores de departamento, supervisores subordinados, y deben comentarse los siguientes puntos: ⁽²⁾

- Los objetivos.
- El área y actividades a verificar.

2. Verificación del sistema.

Normalmente, el proceso de verificación ocupa la mayor parte del tiempo y del esfuerzo de la fase de ejecución de la auditoría, ya que a través de la verificación se establecerá si realmente se pone en práctica el sistema de control y funciona para lo que está diseñado. Se puede averiguar mediante las siguientes herramientas. ⁽¹⁾

Trazado. Trazar quiere decir seguir el avance de algo tal como se procesa. El trazado es útil cuando se auditan actividades intangibles como el diseño y la obtención o procesamiento de datos. La mecánica del trazado es relativamente sencilla:

- a) Plantear el principio o el final del proceso.
- b) Elegir una o más transacciones.
- c) Seguir el camino de la transacción hacia delante o hacia atrás a lo largo del proceso.

Muestreo: Tomar aleatoriamente una muestra o producto para verificar sus cualidades y atributos dependiendo de las especificaciones de dicho producto.

Corroboración. La corroboración sirve como respaldo de un "hecho" con otras evidencias independientes. Generalmente la corroboración la hacen dos auditores que verifican los "hechos" a partir de dos o más fuentes.

Fuentes de información empleada. Es evidencia para corroborar los hechos y hallazgos encontrados por el auditor, para definir y conocer las prácticas reales en uso. Los seis tipos de evidencias ocupados son:

1. Examen físico. Es la inspección física, por parte del auditor.
2. Confirmación. La confirmación implica la recepción de una respuesta por escrito que verifica la exactitud de cierta información.
3. La documentación. Es la información escrita (planes, procedimientos, instrucciones, especificaciones, informes, impresos, planos y registro, etc) para justificar la ejecución de algo y evidenciar que cumplió con los requisitos.
4. La observación es el uso de los sentidos para valorar ciertas actividades. A lo largo de una auditoría hay muchas oportunidades para hacer uso de la vista, del oído, del tacto y del olfato para evaluar un amplio rango de situaciones.

5. Preguntas al auditado. Es el proceso de obtener información verbalmente con el auditado en respuesta a preguntas. Aunque se obtienen muchas evidencias al hacer preguntas al auditado, normalmente no se pueden considerar definitivas porque no proceden de una fuente independiente a la empresa auditada y pueden estar sesgadas a favor del auditado.
6. Comparaciones y relaciones. Se utilizan fundamentalmente a través de aislar las actividades que deben investigarse intensivamente, aquellas cosas que parecen fuera de control.

3. Reuniones del equipo auditor.

Se deben reunir para determinar los hechos en común encontrados, las conclusiones provisionales, los problemas y establecer las actividades del día siguiente. Es una especie de repetición de la fase de preparación, pero puntualizando los puntos a revisar al siguiente día.

4. Conclusiones provisionales.

Conforme se realizan entrevistas y recogen datos, se obtendrán algunas conclusiones sobre el comportamiento de la organización auditada dentro del área específica que se persigue. Deberán escribirlas en un borrador. Puede tratarse tanto de prácticas buenas como malas, que son candidatas a incluirse en el informe final.

7.3 FASE DE INFORMACIÓN.

Es dar a conocer en forma general las conclusiones del equipo auditor. Incluye la reunión final con el auditado y la realización del informe formal de la auditoría. ^(1 y 21)

Al término de la auditoría se debe volver a reunir el grupo auditor con los auditados para informar en forma general los hallazgos encontrados durante la auditoría este tipo de información debe ser breve e informal asegurándose que el auditado comprendió los hallazgos encontrados. ⁽²⁾

7.3.1 Elaboración del informe.

El informe se presenta de manera clara, conciso y uniforme, el cual se le da conocer los hallazgos, observaciones y conclusiones del equipo auditor de los puntos auditados. El informe debe tener las siguientes características: ^(1 y 41)

Verificabilidad. Dado que no es posible incluir todas las evidencias en el informe la información asentada deberá reflejar de manera objetiva los hallazgos que puedan ser verificados a través de documentos, inspección visual y a través del personal.

Juicios. Los juicios de aprobación o desaprobación, deben ser justificados y avalados con evidencias objetivas.

Hallazgos y observaciones. Los hallazgos son la manifestación de un hecho con respecto al incumplimiento de una política, procedimientos, instrucciones u otros documentos establecidos que puede conducir, o que ha producido una conducción adversa a la calidad. El auditor registrará en el informe que encontró un problema que tiene que ser investigado y corregido. Una observación es un punto débil que se ha detectado en programa, que de no ser corregido, producirá una degradación de la calidad y puede ser precursora de un hallazgo. Deberán redactarse en términos que sean de interés a la dirección y que convengan de que hay problemas serios para ser investigados y corregidos.

Resumen. La credibilidad y aceptación del informe se beneficia sustancialmente cuando incluye la valoración y percepción del comportamiento global.

El informe de auditoría debe contener la siguiente información general. En el anexo VI, se muestra un formato (páginas 123 –125).

1. Antecedentes

- Identificación de la unidad auditada.
- Representantes del auditado.
- Miembros del equipo auditor.
- Fecha de la auditoría
- Firma del auditor líder y equipo auditor.

2. Objetivos.

- Los objetivos convenidos.

3. Alcance y organización.

- El plan de auditoría.
- Plan ó programa de auditoría.

4. Base de referencia.

- Documentos, metas, controles y límites establecidos.
- Criterios convenidos contra los cuales se realizó la auditoría.
- Resumen del proceso de auditoría.

7. Grado de conformidad y no-conformidad.

- Resumen del proceso de auditoría, incluyendo cualquier obstáculo que se encuentre.
- Como se realizó la auditoría y sus resultados cumplieron con los criterios planeados.

8. Acciones requeridas.

Incluye los descubrimientos de auditoría. Si bien el informe de auditoría pudiera sugerir las acciones requeridas, la dirección de la empresa es responsable de definir la acción correctiva necesaria para corregir un no-cumplimiento o eliminar la causa de la no-conformidad.

9. Oportunidad de mejora.

10. Distribución del informe.

11. Declaración confidencial.

7.4 FASE DE CIERRE.

El cierre de la auditoría se refiere a las acciones resultantes del informe y la documentación de todo el trabajo auditado. Para las auditorías que den como resultado la identificación de algunos puntos débiles, la fase de cierre incluye el seguimiento y la evaluación de las acciones consecuentes adoptadas por otras personas para solucionar el problema y evitar que se repita. ^(1 y 2)

La fase de cierre de la auditoría abarca las actividades que siguen a la emisión del informe formal. Estas actividades son:

1. Evaluación de la respuesta.
2. Cierre definitivo de la auditoría.
3. Documentación.

1. Evaluación de la respuesta.

La planificación y el control son actividades básicas de gestión que son comunes a todos los negocios y a todas las operaciones gubernamentales. El control es el proceso de seguir los planes e identificar las desviaciones significativas de ellos. El principio de la acción correctiva es que las condiciones adversas a la calidad tienen que identificarse y corregirse enseguida. Para las causas importantes adversas a la calidad, se tiene que determinar la causa y adoptar las medidas para evitar su repetición. Cualquier programa de acciones correctivas tiene tres componentes fundamentales:

- Descubrir el problema.
- Solucionar los problemas.
- Corregir las causas de los problemas

Cuando se establecen las soluciones a los problemas es importante que no se confunda la acción correctiva inmediata que cubra la deficiencia de manera transitoria y no se adopte la acción para corregir la causa de raíz del problema que evite su repetición. La función de un programa de acciones correctivas consiste en analizar y eliminar los impedimentos a la calidad que puedan afectar la seguridad, la fiabilidad y la productividad.

2. Cierre definitivo.

Una vez que se analizó la respuesta, se tiene que verificar, de algún modo, que se ha realizado las acciones correctivas. Se verifica a través del equipo auditor y con una persona implicada en la línea auditada.

Algunos cambios realizados deben tener documentos nuevos o actualizaciones de los mismos. Se solicita que se remitan esos documentos y una vez que se cumplan los requisitos, el hallazgo u observaciones puede cerrarse.

En algunos casos es necesario que alguno de la organización realice, personalmente, una breve visita de seguimiento para verificar lo puesto en práctica de la acción correctiva prometida. Esta persona puede ser un miembro del equipo auditor o otra persona ajena a la organización.

Cierre formal.

Toda auditoría debe cerrarse formalmente por medio de una carta o memorándum. En el caso de que existan acciones correctivas que se aplacen durante largos períodos de tiempo, o cuando su eficacia no se pueda determinar sin una auditoría de seguimiento, la auditoría individual debe cerrarse y el seguimiento debe proporcionarse por otros medios como el informe del estado de la auditoría o un sistema de control de los compromisos. Finalmente, toda acción correctiva debe ser examinada en la siguiente auditoría, regularmente programada, en esa área.

3. Documentación.

Deben existir registros como evidencia para demostrar a los demás de la eficiencia del programa auditar. El auditor examina los registros en busca de la verdad, además, los buenos registros ayudan a preparar la siguiente auditoría regularmente programada.

Los registros de las auditorías se pueden clasificar en oficiales y no oficiales, dependiendo de su uso y del tiempo que se guarden. Aunque las prácticas varían, un período de tiempo para guardar los registros oficiales es de cinco años. Dichos registros pueden ser:

- Carta de notificación de la auditoría.
- Plan de la auditoría (sí es un documento separado).
- Listas de comprobación en blanco.
- Informe de la auditoría y carta de presentación.
- Respuesta del auditado.
- Carta de cierre.

Los registros no oficiales se guarden principalmente para el uso propio y realmente no se utilizan para demostrar nada. Estos registros se guardan de 2 a 3 años dependiendo de la empresa auditora. Los registros son:

- Referencias de la calificación del auditor.
- Notas sobre la auditoría.
- Listas de comprobación utilizadas.
- Documentos obtenidos del auditado.
- Otra notificación.

El siguiente diagrama 2, se muestra los pasos secuenciales de la realización de una auditoría.

Diagrama 2. REALIZACION DE UNA AUDITORIA.



**AUDITORIAS DE
SISTEMAS CRITICOS.**

8.1 SISTEMA CRÍTICO DEL AGUA.

8.1.1 Especificaciones de los tipos de agua utilizadas en la industria farmacéutica.

El agua utilizada en la industria farmacéutica, ya sea empleada como aditivo en las diferentes forma farmacéuticas o en las operaciones de limpieza de los equipos y áreas, que participan en los diferentes procesos de producción de los productos farmacéuticos, debe cumplir ciertas especificaciones dependiendo el tipo de agua y en lo que se emplea. Se debe contar con un sistema de control que asegure y mantenga la calidad desde que se recibe el agua para su proceso de purificación hasta su uso. La FEUM describe las especificaciones y los diferentes usos de agua. La siguiente tabla muestra los diferentes tipos de agua utilizados en la industria farmacéutica. ⁽³⁾

Tabla 1. Diferentes tipos de agua utilizadas en la industria farmacéutica y especificaciones.

TIPO DE AGUA	USO	ESPECIFICACIONES.
Agua purificada	El agua purificada es usada como un excipiente en la producción de preparaciones oficiales, para limpieza de equipo y preparaciones de algunas soluciones farmacéuticas. El agua purificada tiene requerimiento físicos, químicos y microbiológicos. Para obtener agua purificada se utiliza agua comúnmente de la red municipal que es sometida a varias operaciones unitarias esta incluyen desionización, destilación, intercambio iónico, osmosis inversa, filtración u otro proceso de purificación.	<p>PH: entre 5 y 7, Determinar los siguientes compuestos: Cloruros: 0.5miligramos/L Sulfatos* Amonio: <0.03 ppm Calcio* Dióxido de carbono* Metales pesados * Sustancias oxidables* Nitratos: <0.2 ppm Sólidos totales: <0.001% Carbono orgánico total: 500ppb Conductividad* Limites microbios. No mas de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos.</p>
Agua purificada Estéril	El agua purificada estéril se usa en las preparaciones farmacéuticos no parenterales. Es agua purificada esterilizada y que no contiene agentes antimicrobianos y debe estar envasada apropiadamente.	Cumplir con todos los requisitos de agua purificada y pruebas de esterilidad.

Continuación tabla 1.

TIPO DE AGUA	USO	ESPECIFICACIONES.
Agua para la fabricación de Inyectables	Se usa como aditivo para la fabricación de inyectables y para la limpieza de los equipos. Es producida a partir de agua potable y se purifica por destilación u ósmosis inversa.	Cumple con los requisitos de todas pruebas indicadas en Agua Purificada y: - Endotoxinas. No más de 10 UFC/100mL - Límites microbianos. No más de 10 UFC/100mL.
Agua para uso analítico y agua de alta pureza	Se usa para métodos analíticos si es requerida. El agua purificada es sometida al proceso de destilación.	Conductividad a 25°C no mayor de 0.15 μ S Cumple con las especificaciones de metales pesado.

Nota: Los parámetros de estas determinaciones (*) dependen de la monografía y su valor es informativo.

8.1.2 Sistema de tratamiento de Agua.

Para obtener la calidad establecida por la FEUM, es necesario contar con un sistema de tratamiento de agua. El diseño del sistema de tratamiento depende del tipo de agua a fabricar y especificaciones de agua requerida, por lo general cuenta con los siguientes dispositivos. Ver diagrama 4 (página 38) ⁽²¹⁾

Filtración de Carbono. Esta operación unitaria sirve para remover cloro, que puede dañar a los equipos de osmosis inversa y las resinas de intercambio iónico. ⁽²¹⁾

Ablandamiento. La filtración de carbono removió el cloro hay la posibilidad de crecimiento de bacterias, por lo que en este mecanismo de ablandamiento existe un intercambio de iones de calcio de magnesio por iones de sodio, para tener un agente químico el ClNa que tiene un poder de bacteriosidad. ⁽²¹⁾

Osmosis inversa. Es un tratamiento que remueve porciones grandes de sales disueltas, partículas y bacterias. ⁽²¹⁾

Intercambio Iónico. Un método de desmineralización por intercambio iónico. Remueve impurezas iónicas disueltas. ⁽²¹⁾

Destilación. Es un proceso que consiste en calentar el agua a ebullición, el agua se evapora pasando por un refrigerante, esta se condensa quedando las sustancias no volátiles en el recipiente; es el método mas aceptado para el uso farmacéutico, ya que con este tratamiento obtenemos agua libre de pirógenos. ⁽²¹⁾

8.1.3. Puntos auditar en el sistema de tratamiento de agua.

El sistema crítico del agua debe estar validado y si no es así debe presentarse evidencias al auditor para demostrar que el sistema de tratamiento proporciona agua con las condiciones necesarias requeridas para los diferentes procesos y usos, en base a los resultados que deben encontrarse dentro de las especificaciones y que el agua producida es de la calidad requerida desde el principio hasta el final del sistema por un tiempo prolongado. El auditor verifica que se cuente con la siguiente información: ^(6 y 22)

- Se debe especificar la cantidad de agua requerida para los diferentes usos, especificando la calidad del agua.
- Calificación de los equipos y componentes del sistema. Verificar que las instalaciones y equipos sean los adecuados con las especificaciones y referencias. Por lo que es necesario que cuenten con la siguiente información:
 - ✓ Existencia de un diagrama de las instalaciones desde la alimentación hasta los puntos de uso.
 - ✓ Tener una lista detallada de los equipos, componentes y materiales de construcción del sistema crítico del agua y lista de recambios.
 - ✓ Certificación de los materiales (camas de resinas, filtros, membranas, etc)
 - ✓ Certificación de los instrumentos (aparatos para determinación de carbono orgánico total, termómetros, caudalímetros, amperímetro, medidores de radiación UV, manómetros, flujómetros, etc).
- Calificación operacional. Verificar que los diferentes equipos y componentes funcionen adecuadamente (operacionabilidad) es necesario tener un protocolo de calificación operacional del funcionamiento normal o sistema de alarmas (detección de fallas). Se debe contar con los siguientes PNO's: ^(6 y 22)

- ✓ Funcionamiento
 - ✓ Mantenimiento (de cambios de filtros, lámpara de u.v, regeneración de resinas etc).
 - ✓ Métodos analíticos (determinación de aerobios totales, carbono total orgánico, metales pesados, dureza, sólidos totales, pH, etc).
 - ✓ Plan de muestreo.
 - ✓ Limpieza y sanitización. (de filtros de carbón, osmosis inversa, cama de resina)
 - ✓ Control de incidencias.
- Los documentos que demuestran el adecuado funcionamiento del sistema de agua son:
- ✓ Seguimiento de plan rutinario de control físico, químico y microbiológico.
 - ✓ Control de incidencias (averías y alarmas)
 - ✓ Control de cambios de instalaciones.

Es importante que el auditor verifique con que frecuencia se están realizando los análisis físico, químicos y microbiológicos o biológicos del tratamiento del agua por lo que es necesario contar con un plan de muestreo, ver un ejemplo en la tabla 2 (páginas 33 y 34); la frecuencia va a estar determinada de acuerdo a la criticidad del punto de uso y por los resultados obtenidos después del estudio de validación del sistema. En el plan de muestreo se debe considerar los siguientes puntos son: ⁽²¹⁾

- El punto de alimentación de entrada del agua a la red.
- Los puntos que se encuentren a la entrada y salida de los equipos críticos como: filtros de carbono, resinas de intercambio iónico, osmosis inversa, equipo electrodesionización.
- Informe y resultados sobre el funcionamiento de cada uno de los equipos por separado y de las posibles contaminaciones en membranas y resinas.
- Entrada y salida del depósito de agua purificada, así como el retorno proveniente del anillo de distribución a los puntos de uso y de las posibles contaminaciones accidentales que pudieran suceder en los puntos de uso.
- Registro del agua donde existan puntos estacionarios (piernas muertas) que no se ve afectado el sistema y la calidad del agua.
- Informar sobre la calidad del agua producida y almacenada.
- Punto de entrada al anillo de distribución y retorno del mismo.

Tabla 2. Plan de muestreo del agua el control físico, químico y microbiológico.

Localización	Tratamiento	Frecuencia.	
		Validación	Operación
Origen del agua (Potable).	Microbiológico	Diario	Diario
	Cl ₂ Residual	Diario	Diario
	Química	Diario	Semanalmente
	Química	Semanalmente	6 Meses
	pH	Depende del uso del equipo	Depende del uso del equipo
Filtro de arena	Microbiológico	Diario	Diario
	Cl ₂ Residual	Diario	Semanalmente
Filtro de carbón activado.	Microbiológico	Diario	Diario
	Cl ₂ Residual	Diario	Semanalmente
Tratamiento Iónico.	Sólidos totales.		
	pH	Diario	Diario
	Microbiológico	Diario	Diario
	Pirógenos	Diario	Diario
	Disolución de coloides	Diario	Semanalmente
	Análisis de resinas.	Inicial	6 meses
	Conductividad	Continuo	Continuo
Equipo de Osmosis Inversa	Microbiológico	Diario	Diario
	pH	Continuo	Continuo
	Cl ₂	Continuo	Continuo
	Pirógenos	Diario	Diario
	Conductividad	Continuo	Continuo
	Química USP	Diario	Diario
Equipo de Destilación	Microbiológico	Ciclo en tiempo múltiple	Diario
	pH		Diario
	Pirógenos		Diario
	Conductividad	Continuo	Diario
	Química – USP	Ciclo en tiempo múltiple	Continuo
	Partículas		Diario.
Almacenamiento	Microbiológico	Ciclo en tiempo múltiple	Diario
	pH		Diario
	Pirógenos		Diario.
	Química – USP		Diario.

Continuación de la tabla 2.

Localización	Tratamiento	Frecuencia	
		Validación	Operación
Puntos de uso de distribución.	Microbiológico	Diario	Semanalmente
	Pirógenos	Diario	
	Química	Diario	Mensualmente
	Química USP	Semanalmente	
	Partículas	Diario	Mensualmente
	pH	Semanalmente	

El diagrama 3 (pag – 35 -) muestra un resumen de los puntos mencionados anteriormente para la implantación y funcionamiento del sistema de tratamiento de agua que deben estar bien definidos y establecidos, el auditor debe verificar, que se cumplan y lleven a cabo. La tabla 3 (pag – 36 -) muestra los documentos a solicitar de cada punto auditar. ⁽²¹⁾

Diagrama 3. Puntos definidos y establecidos del sistema de tratamiento de agua.

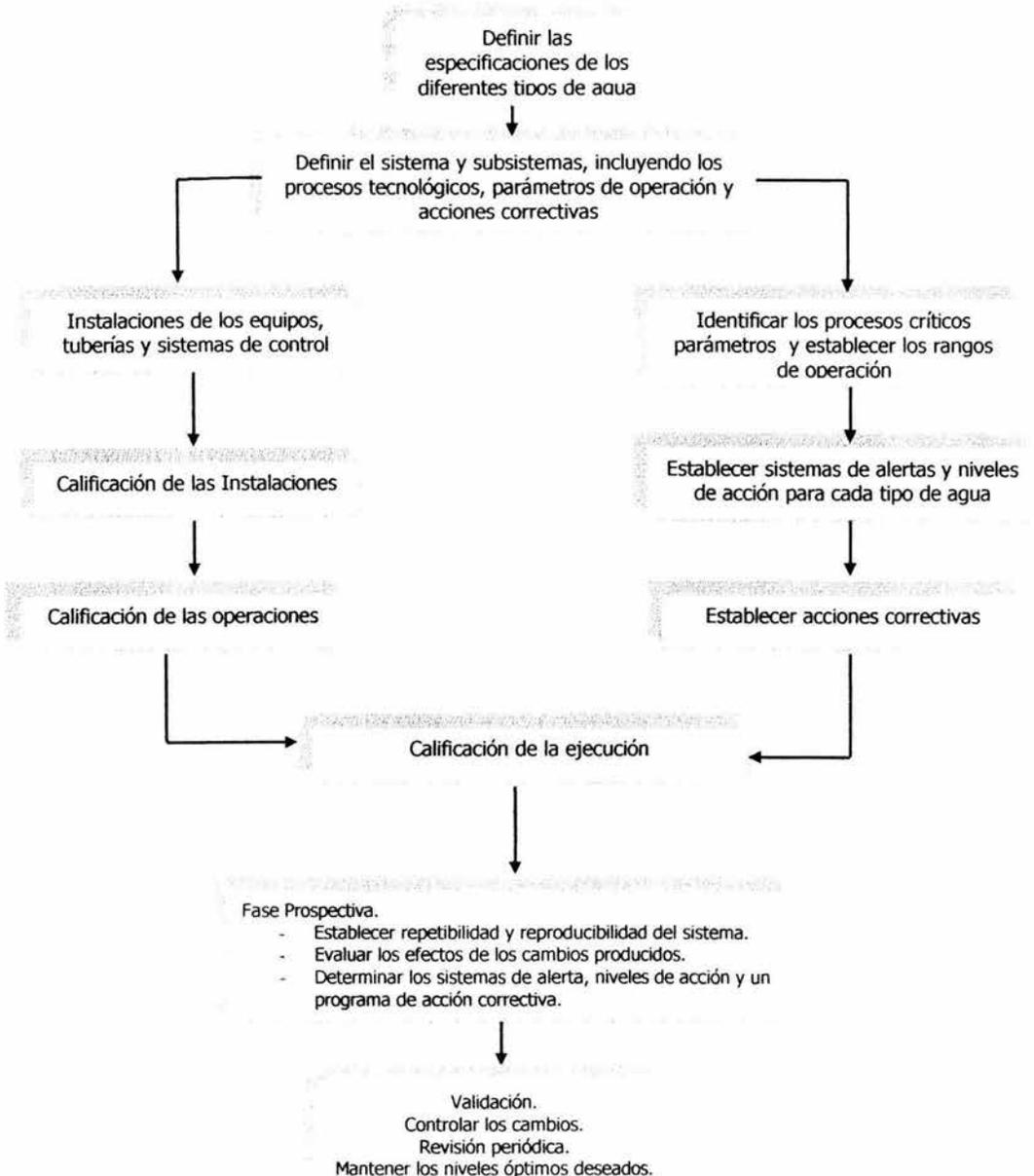


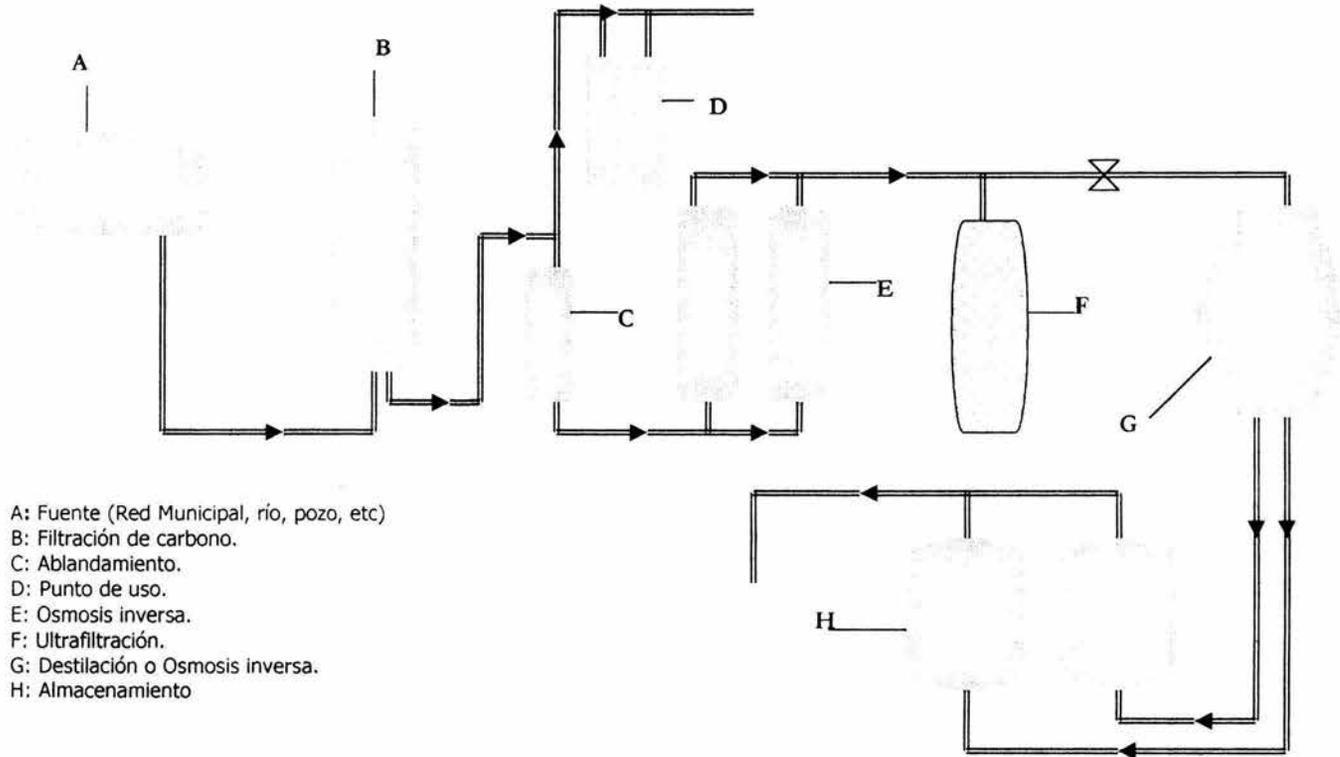
Tabla 3. Los puntos auditar para el sistema critico del agua.

PUNTO DE EVALUACIÓN	DOCUMENTO A SOLICITAR
<p align="center">INSTALACIONES Y EQUIPOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verificar que las instalaciones y equipos se cumplan con las especificaciones y referencias ▪ Existencia de un diagrama actual de las instalaciones desde la alimentación hasta los puntos de uso (ver diagrama 3.) ▪ Tener una lista detallada de los equipos, componentes materiales de construcción del sistema critico de agua, lista de recambios. ▪ Protocolo y reportes de calificación de los equipos y componentes. ▪ Calibración de los instrumentos (conductividad, caudalímetros, termómetros, nanómetros, flujómetros, etc) ▪ Certificación de los materiales con que están diseñados los equipos. ▪ Certificación de calibración de instrumentos (conductividad, aparatos de determinación Carbono total orgánico, termómetros, caudalímetros, medidores de radiación UV, manómetros, flujómetros, etc).
<p align="center">OPERACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO del funcionamiento del sistema de tratamiento de agua, es necesario contar con un PNO para cada tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Osmosis Inversa - Ultrafiltración - Destilación. - Filtración de carbono. - Intercambio iónico ▪ Protocolo de operación y sistema de fallo (plan de emergencia). ▪ Determinación de los puntos críticos.

Continuación de la tabla 3.

PUNTO DE EVALUACIÓN	DOCUMENTO A SOLICITAR.
LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO control de incidencias (averías, alarmas) ▪ PNO control de cambios de instalaciones. ▪ PNO de limpieza y sanitización. (de filtros de carbón, osmosis inversa, cama de resina) ▪ Registros de limpieza y sanitización.
CONTROL MICROBIOLÓGICO Y FÍSICOQUÍMICO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Procedimiento Normalizado de los métodos analíticos (determinación de aerobios totales, determinación de carbono orgánico total, etc). ▪ Seguimiento de plan muestreo rutinario de control físico, químico y microbiológico. ▪ Registros de los resultados fisicoquímico y microbiológicos.

DIAGRAMA 4. SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA.



8.2 SISTEMA CRÍTICO DEL AIRE.

Las condiciones del medio ambiente en las diferentes áreas de producción, tienen un impacto en la calidad de los productos, debido a que el aire es una fuente de contaminación, para ello la industria farmacéutica ha adoptado dispositivos para mantener el aire fuera de partículas aéreas y microorganismos. Uno de los dispositivos más importantes es el filtro HEPA¹ que fue utilizado por la NASA durante el comienzo de la era espacial, con una eficiencia de limpieza de 99.97% y con una retención de tamaño de partícula de 0.3 μm , posteriormente la industria farmacéutica adoptó este tipo de filtros HEPA, así fue como en la década de 1960 fue introducido el sistema de flujo laminar, para los procesos de producción de medicamentos parenterales.

8.2. 1 Sistema de manejo de aire.

La industria debe contar con un sistema HAVAC², consiste en varias unidades de manejo del aire, se deben presentar en forma paralela, en serie o en tandas, para proporcionar un aire, con las condiciones deseadas. Debe incluir los siguientes dispositivos. ^(12,20 y 21)

Equipo de movimiento de aire. Libera el flujo de aire a una presión específica y velocidad, para cada punto de uso. El flujo laminar hoy en día utilizado en la industria farmacéutica se debe desplazar a una velocidad uniforme siguiendo líneas paralelas a partir de un filtro HEPA que ocupa todo un costado del área confinada, el aire entra limpio arrastrando las partículas aéreas hacia el exterior. El flujo aéreo puede desplazarse en dirección vertical u horizontal a una velocidad de 27m/min \pm 20%. Ver diagramas 5a y 5b. (pag – 44 -). ^(21 y 43)

Sistema de calefacción y enfriamiento del aire. Estos dispositivos mantienen las condiciones de temperatura y humedad. ^(21 y 49)

Filtro de aire. Mantiene y controla la cantidad de partículas aéreas. El filtro HEPA, es utilizado para retener partículas con tamaño de 0.3 μm y con una eficiencia de 99%. También se emplean filtros intermedios con capacidad de retención de 95% y prefiltros con retención de 85% antes de que el aire sea suministrado a la habitación. En la siguiente tabla 4 (pag –40-) muestra las diferentes áreas y tipo de filtros requerido para cada área. ⁽²¹⁾

1. HEPA(High- Efficiency Particulate Air). Filtro de eficiencia alta que retienen partículas aéreas de tamaño 0.3 μm en un 99%.

2. HAVAC. Sistema de aire acondicionado, ventilación y calefacción.

Tabla 4. Tipos de filtros requeridos para las diferentes áreas.

ÁREA	ABSOLUTO 99.97%	INTERMEDIO 95%	PREFILTRACION 85%
Área aséptica.	Requerido.	Requerido	Recomendable.
Área Limpia	Requerido	Opcional.	Recomendable.
Preparación de material	Opcional.	Recomendable.	Recomendable.
Área de lavado.	Opcional.	Recomendable.	Recomendable.
Laboratorio químico	No requerido	No requerido.	Recomendable.
Laboratorio Microbiológico	Recomendable.	No requerido.	Recomendable.
Área de empaçado	No requerido	No requerido.	Recomendable.
Área de investigación	Opcional	Opcional	Recomendable.
Bioterio.	Opcional.	Recomendable.	Recomendable.
Área de proceso de generación de polvos.	Opcional.	Recomendable.	Recomendable.

Red de Distribución del aire. Se encarga de llevar el aire a los puntos específicos, esta red debe ser con conductos flexibles, resistente a la presión, temperatura del aire, contar con un difusor de aire para suministrarlo a una velocidad y volumen adecuada. Deben existir persianas y parrillas de retorno del aire, después de que el aire arrastre las partículas del interior de la habitación hacia el exterior. ^(21 y 43)

Aparatos de monitoreo y control del aire. Debe supervisarse continuamente el sistema de aire que es suministrado a las diferentes áreas. Los parámetros más importantes que se deben controlar es la temperatura, humedad, presión, flujo del aire y número de partículas aéreas y microbiológicas. Los aparatos para medir estas determinaciones son: anemómetro, termómetro, termohigrometro, termoelectrico, etc. Es recomendable que si no se encuentra validado el sistema que se realicen las siguientes pruebas periódicamente, y que existan registros de los resultados:

- Prueba de distribución del aire flujo y volumen.(Anemómetro con alambre caliente).
- Prueba de temperatura y humedad.(termómetro, termoanemómetro y termohigrometro).
- Prueba de control de presión de aire.(La presión es medida con determinación de 0.01 pulgadas de agua).
- Cuenta de partículas viables. (Exposición de placas de agar).
- Integridad de los filtros. (Contador de partículas opticas).

8.2.2 Clasificación de las áreas y condiciones ambientales.

El auditor verifica que el sistema de aire, sea el adecuado para proporcionar las condiciones especificadas del medio ambiente que son requeridas, según lo establecido en la NOM-059-SSA1-1993, en las diferentes áreas de los procesos de producción. Ver la siguiente tabla.

Tabla 5. Clasificación de las áreas y condiciones ambientales.

PARTÍCULAS NO VIABLES (PARTÍCULAS DE 0.5 MICRAS Y MAYORES)	Clase 100 Área Crítica Aséptica. (Bajo Flujo Unidireccional)	3530/m ³
	Clase 10,000 Área Crítica Aséptica (Fuera Flujo Unidireccional)	353,000/ m ³
	Clase 100,000 (Área Limpia)	3,53,000/ m ³
PARTICULAS VIABLES.	Clase 100 Área Crítica Aséptica (Bajo Flujo Unidireccional)	< 3 / m ³
	Clase 10,000 Área Aséptica (Fuera de flujo unidireccional)	< 20/ m ³
	Clase 100,000 (Área Limpia)	< 100/ m ³
TEMPERATURA	18 -23°C	
HUMEDAD RELATIVA	30-60%	
CAMBIOS DE AIRE/HORA	No menos de 20	
VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE EN AREA CRITICA ASEPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	27 m/min ±20%	
PRESION DIFERENCIAL	No menos de 0.05 cm de columna de agua entre áreas asépticas.	
	No menos de 0.12 cm de columna de agua entre área aséptica y no aséptica.	

8.2.2 Control de las diferentes fuentes de contaminación ambiental.

Las fuentes de contaminación del medio ambiente de las áreas son diversas; se mencionan las más importantes y la forma de prevenir dicha contaminación. ^(21 y 40)

Tabla 6. Fuentes de contaminación del aire y control

FUENTE	CONTROL
<p style="text-align: center;">PERSONAL</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ropa adecuada que cubra el cuerpo, en áreas críticas y parcialmente en áreas no críticas. ▪ Flujo de personal adecuado y acceso restringido a las áreas asépticas y críticas. ▪ Número limitado de personal que trabaja en los procesos asépticos críticos.
<p style="text-align: center;">PROCESOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adecuada limpieza, sanitización y esterilización, si aplica, en los procesos y equipo. ▪ Áreas definidas y separadas para los procesos de alto riesgo y bajo riesgo. ▪ Protección del equipo bajo un flujo laminar, en procesos estériles. ▪ Adecuado diseño de los equipos.
<p style="text-align: center;">MATERIALES</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selección y control de materiales. ▪ Procesos de esterilización y filtración. ▪ Manejo adecuado de los procedimientos de los materiales y equipo. ▪ Métodos de prueba y control para asegurar los niveles de limpieza y sanitización.
<p style="text-align: center;">AIRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sistema de filtración de aire adecuado. ▪ Validación del sistema de aire. ▪ Procedimientos de mantenimiento adecuados.

8.2.3 Puntos a auditar en el sistema crítico del aire.

El auditor verifica que el ambiente de las áreas se encuentre controlado de manera eficiente, verificando que los dispositivos mencionados anteriormente, sean los adecuados; solicitando los siguientes documentos para cada punto a auditar en el sistema crítico del aire, que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 7. Puntos auditar en el sistema de tratamiento de aire.

PUNTO DE EVALUACIÓN	DOCUMENTO A SOLICITAR.
INSTALACIONES Y EQUIPOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verificar que las instalaciones y equipos sean los adecuados con las especificaciones y referencias. ▪ Existencia de un plano actual de las instalaciones del sistema crítico del aire. ▪ Tener una lista detallada de los equipos, componentes materiales de construcción del sistema de aire, lista de recambios. ▪ Protocolo de calificación de los equipos e instalaciones. ▪ Calibración de los equipos e instrumentos. Registro de las calibraciones. ▪ Certificación de los materiales con que están diseñados los equipos.
OPERACIÓN DEL SISTEMA DEL AIRE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO del funcionamiento del sistema de aire. ▪ Protocolo de operación cuando falla, (plan de emergencia). ▪ Comprobación de las alarmas cuando falla el sistema o equipo. ▪ Determinación de los puntos críticos.
LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de control de incidencias (averías y alarmas) ▪ Control de cambios de instalaciones. ▪ PNO de limpieza de ductos y colectores. ▪ Registros de limpieza.
MONITORES Y CONTROL DEL AIRE.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Procedimiento Normalizado de medición de temperatura, humedad, flujo de aire, presión, etc. ▪ Seguimiento de plan rutinario de las pruebas microbiológicas. ▪ Registros de los resultados.

Diagrama 5a. Área con un flujo laminar vertical.

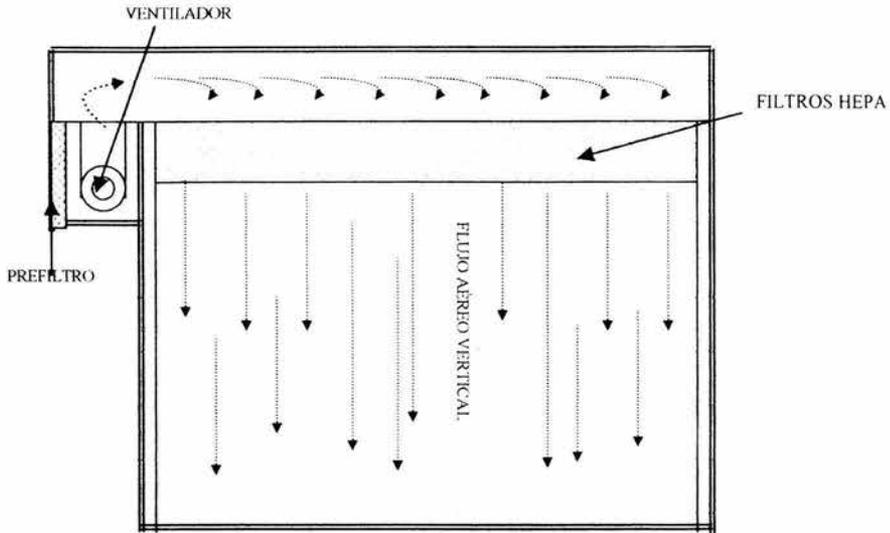
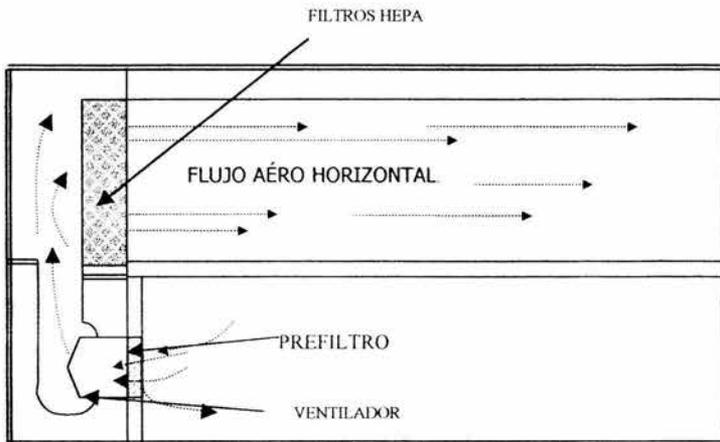


Diagrama 5b. Área de trabajo con un flujo horizontal.



AUDITORIAS DE PROCESOS.

9.1 INSTALACIONES.

El auditor durante su recorrido en la fábrica debe verificar que las instalaciones cuenten con las siguientes características físicas para la fabricación de los medicamentos, ésto lo realiza por inspección física de las áreas y a través de la documentación relacionada a los siguientes puntos.

Diseño y construcción.

Los locales deben estar diseñados y construidos de acuerdo al tipo de operaciones a que se destinen de tal forma que se facilite su limpieza, mantenimiento y evite el ingreso de fauna nociva, basura, polvo o cualquier componente extraño proveniente del exterior. Estos locales deben cumplir con los siguientes requisitos: ^(27,36 y 46)

- Los pisos deben ser lisos, sin grietas y estar construidos o recubiertos con materiales impermeables o impermeabilizados.
- Los muros deben ser de superficie lisa que no desprenda polvo, sin grietas y revestidos o pintados de piso a techo con material impermeable. Las puertas y ventanas deben estar al ras con los muros evitando zonas de acumulación de polvo; las ventanas deben tener doble vidrio colocando entre ambos un desecante para el control de humedad.
- Los techos serán de superficie lisa, sin grietas y estar recubiertos con material impermeable. Las lámparas deben tener cubierta lisa y empotradas al techo.
- Las uniones entre pisos, muros y techos en áreas estériles y de fabricación deben ser del tipo sanitario.
- Se deberá contar con áreas específicas, para las diferentes etapas de fabricación, tomando en cuenta la compatibilidad con otras operaciones que pueden llevarse a cabo en el mismo local o en otras adyacentes; y considerando el flujo adecuado de materiales y personal dentro de las áreas.
- Las áreas del manejo de animales de laboratorio, el laboratorio de control de calidad, taller de mantenimiento, servicio médico, comedor, baños u otro servicio deben ser independientes a las áreas de producción y estar separadas.

Iluminación y Ventilación.

- El lugar debe contar con iluminación y ventilación suficiente y adecuada. Las áreas de fabricación, acondicionamiento y almacenamiento, cuando así se requiera, deberán contar con sistemas de control de aire, sistema de extracción de polvos, humedad, temperatura y luz.
- Las presiones diferenciales en las áreas de producción deben estar balanceadas para evitar cualquier tipo de contaminación y contar con medidores de presión diferencial.
- Los sistemas de ventilación y de extracción de aire no deben representar un riesgo para introducir contaminación a las áreas de producción.
- Es conveniente que las instalaciones de los servicios de luz, de ductos de ventilación y componentes del sistema de agua u otros servicios para las áreas de producción se encuentren fuera de éstas; y que todas las tuberías o ductos de dichos servicios se encuentren ocultas y solo se tenga expuesto en las áreas de producción los puntos de uso.

Tuberías y Drenaje.

- Todas las tuberías fijas deben estar identificadas con respecto al material que conducen para ello deben emplearse letreros, códigos de colores o la combinación de ambos, de acuerdo al código de colores según lo indicado en la NOM-028-STPS, también deben ser construidas con materiales adecuados para proteger el fluido que conduzcan.
- Se tendrá un suministro adecuado de agua potable y depósitos con material impermeable, inocuo; de superficies lisas y provisto de tapas para evitar cualquier contaminación.
- Los drenajes no deben estar conectados directamente a una coladera o alcantarilla; las coladeras deben ser sanitarias y tener una trampa o algún dispositivo mecánico que evite el efecto de sifón. Los sistemas de drenaje deben ser construidos de tal forma que puedan realizarse eficientemente la sanitización del mismo.
- Cualquier canal abierto debe ser poco profundo para facilitar su limpieza.
- El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente al drenaje pluvial.

Baños.

- Debe contar con regaderas y lavamanos provistos de agua fría y caliente, así como de excusados y mingitorios en número suficiente. Los baños estarán provistos de toalla de papel y/o secadores de aire, papel sanitario y jabones con detergente líquido.

- Si es necesario contar con duchas deben instalarse en zonas de fácil acceso pero independientes a las áreas de fabricación.

El auditor debe supervisar que las áreas cuenten con las condiciones mínimas de diseño, construcción, iluminación, ventilación, tuberías y drenajes. Solicitar los siguientes documentos durante su visita que se listan en la tabla siguiente.

Tabla 8. Documentos a solicitar para verificar las instalaciones.

DOCUMENTOS A SOLICITAR
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plano a actual de distribución de áreas. ▪ Especificaciones del diseño y construcción de las áreas. ▪ PNO de mantenimiento preventivo de las áreas. ▪ PNO que indique las acciones para prevenir la contaminación del producto durante o después del mantenimiento. ▪ PNO de limpieza y sanitización de las áreas. ▪ Registro de limpieza y sanitización. ▪ Protocolo e informe de calificación de las áreas. ▪ PNO de erradicación de fauna nociva.

9.2 PERSONAL

El auditor debe evaluar al personal de acuerdo a las funciones que desempeñe por lo tanto inicia la inspección solicitando el perfil y descripción de puestos. Debe existir un programa de capacitación vigente, el cuál debe contar como mínimo los siguientes puntos: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización. El personal deberá contar con capacitación relacionada a las actividades específicas que desempeña y demostrar documentos que conoce y comprende cada uno de los procedimientos normalizados de operación inherentes al desempeño de sus funciones. ^(4,27,36 y 46)

Todo el personal debe ser comprendido en el programa de capacitación, sin excluir al personal de limpieza, personal técnico de apoyo y contratistas de larga estancia ya que sus funciones pudieran afectar directa e indirectamente la calidad de los productos o la seguridad de los trabajadores.

El auditor mediante la observación se percatará como el personal porta la vestimenta de fabricación requerida por área de trabajo y descrita bajo procedimiento. Esta indumentaria consistirá básicamente en: ^(4,27 y 36)

- Bata, pantalón y camisola, tyvek, u overol
- Cofia
- Zapatos blancos, zapatones y zapatos de seguridad.
- Guantes.
- Lentes de seguridad
- Mascarillas
- Cubre bocas.
- Faja
- Casco.

El personal que entre a las áreas de fabricación no deberá portar ningún tipo de joyas, las mujeres no deben tener maquillaje; los hombres con barba y bigote deben portar dentro de las áreas cubre bocas.

El establecimiento debe contar con un PNO relativo al lavado de uniformes y a la frecuencia de cambio del mismo; por lo cual el auditor verifica si el cambio y lavado de uniformes se realiza de acuerdo a lo descrito al PNO y si la frecuencia es adecuada.

Deberá existir un programa y procedimientos normalizados de operación para el control médico del personal en el que se indique la frecuencia de realización de exámenes periódicos; la restricción de ingreso a las áreas de producción del personal que presente manifestaciones de enfermedades infecto- contagiosas o lesiones abiertas. Se debe establecer las medidas en caso de diagnóstico positivo y la evaluación medica previa a la reincorporación del personal a las áreas de producción después de una ausencia debida a enfermedad contagiosa o de una ausencia por incapacidad. ^(4,27 y 36) La tabla 9 muestra los puntos a evaluar y los documentos a solicitar durante la inspección que se realiza al personal.

Tabla 9. Puntos auditar en personal que labora en la industria farmacéutica.

PUNTO DE EVALUACIÓN	DOCUMENTO A SOLICITAR.
CALIFICACIÓN DEL PERSONAL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Programas de capacitación y entrenamiento ▪ Documento que defina el perfil y descripción de puestos. ▪ Registros de la capacitación interna y/o externa realizada al personal (constancia y/o evaluación de la capacitación recibida).
PRÁCTICAS DE HIGIENE Y SEGURIDAD.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de indumentaria requerida para las diferentes funciones y áreas de desempeño. ▪ PNO de lavado de indumentaria ▪ Programas de exámenes médicos periódicos y de nuevo ingreso, se deberá contar con registros de dichos exámenes médicos realizados. ▪ Contar con un plan de contingencias y, contar con una comisión mixta de higiene y seguridad. ▪ PNO de restricción del personal a las áreas con padecimientos infecto-contagiosos o lesiones abiertas. ▪ PNO del cambio de ropa del personal cuando sale a la calle y cuando regresa.

9.3 EQUIPO.

El auditor verifica que los equipos que participan en los diferentes procesos de manufactura y acondicionamiento de los productos farmacéuticos, los cuales son diseñados de tal forma que su tamaño, capacidad y materiales de construcciones sean adecuados para el tamaño del área que son ubicados, correspondan a los tamaños de lote requeridos y que los materiales de construcción sean inertes y faciliten la limpieza. Los equipos deben tener los siguientes requisitos.

(4, 27, 36 y 46)

Construcción y diseño de los equipos.

- a) Los equipos deberán estar contruidos con materiales o componentes que no sean reactivos, aditivos, o absorbentes a los componentes de la formulación que puedan alterar la identidad, potencia, calidad o pureza del producto.
- b) Cualquier substancia para el funcionamiento del equipo, como lubricantes o refrigerantes, etc no deben estar en contacto con los componentes de la formulación que puedan alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto.
- c) Se debe contar una relación de los equipos existentes que incluya nombre, modelo, serie, nombre del fabricante, clave o código interno, ubicación y capacidad.
- d) El equipo debe estar localizado de manera que no obstaculice los movimientos del personal y que se encuentre físicamente separados y aislados de manera que no cause confusión y congestión al personal o una posible contaminación.

Calificación de los equipos y calibración de los instrumentos.

El equipo empleado debe estar calificado debidamente para que no existan condiciones de operación incorrectas o inconsistentes que pueda provocar que el producto se encuentre fuera de especificaciones; por lo tanto demostrar que el equipo trabaja de manera consistente. El auditor verifica que el equipo se encuentra calificado y exista un protocolo de calificación de cada uno de los equipos y debe incluir los siguientes documentos:

- Calificación de instalación (IQ).
- Calificación de operación (OQ).
- Calificación de desempeño (PQ).

El protocolo debe incluir las especificaciones de las condiciones de instalación necesarias para que el equipo este operando en condiciones optimas, verificar que se encuentren calificadas las instalaciones donde esta el equipo.

Verificar que exista un procedimiento normalizado de calibración de cada instrumento empleado. La calibración es rutinaria, y que exista evidencia que la calibración sé este efectuando adecuadamente, el auditor debe verificar que cuenten con archivos de las calibraciones y debe contar con la siguiente información. ^(27 y 36)

- Registros de la calibración.
- Nombre del instrumento o equipo.
- Número de serie.
- Fecha de calibración y/o verificación.
- Persona o compañía que efectúa la calibración.
- Fecha de la próxima calibración.
- Observaciones.

El equipo o instrumento debe contar con una bitácora de control de uso, que debe estar junto al aparato y contener la siguiente información.

- Fecha de utilización.
- Tiempo utilizado.
- Analista y referencia de análisis.
- Muestra analizada.
- Observaciones (un reporte de anormalidades si existieran).

Control de fallas y mantenimiento preventivo.

Los equipos deben tener mantenimiento preventivo y un control de fallas, el auditor debe verificar que se estén realizando mantenimiento a los diferentes equipos, de acuerdo a un procedimiento escrito, el cual contendrá la frecuencia con que se realiza, responsabilidad si es por parte del proveedor o personal calificado. Debe existir evidencia documentada a través de registros de mantenimiento que contenga los siguientes datos: fallas detectadas, las medidas tomada para corregirlas y quien realizó el mantenimiento. ^(4, 27 y 36)

Debe existir un procedimiento de operación para cada aparato donde se describe detalladamente y que se comprenda por todo el personal de preferencia en español, debe estar junto al equipo.

Limpieza y sanitización del equipo.

Este punto se describe ampliamente en el inciso de Validación de limpieza 9.6, debe existir registros de limpieza para cada equipo y se debe realizar a través de un PNO.

El equipo cuando no esta en uso debe estar debidamente protegido, por si existiera una posible contaminación por polvo, etc. El equipo estará identificado dependiendo del estado que se encuentre, si esta sucio, limpio o si se encuentra en operación, así como indicar el lote y el producto que se esta fabricando. (4, 27, 37 y 46)

Resumen de los puntos auditar en equipos de fabricación para productos farmacéuticos.

Tabla 10. Puntos a auditar para equipos utilizados en la industria farmacéutica.

PUNTO DE EVALUACIÓN	DOCUMENTO SOLICITADO
DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Condiciones y especificaciones de las instalaciones de los equipos. ▪ Instructivo de instalación del equipo.
CALIFICACIÓN DE LOS EQUIPOS Y CALIBRACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protocolo e informe de calibración de los instrumentos ▪ PNO de calibración para cada uno de los instrumentos. ▪ Registro de calibración. ▪ Protocolo e informe de calificación de los equipos.
PROCEDIMIENTOS DE MANEJO Y MANTENIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de manejo de los equipos. ▪ Instructivo de operación. ▪ Bitácoras de uso de los instrumentos y equipos. ▪ Condiciones y especificaciones de operación de los equipos. ▪ PNO de mantenimiento preventivo. ▪ Registro de mantenimiento. ▪ PNO de control de fallas. ▪ Registros de control de fallas. ▪ Programa de mantenimiento preventivo.
LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de limpieza para cada uno de los equipos. ▪ Registros de limpieza. ▪ PNO de sanitización de los equipos. ▪ Registros de sanitización.

9.4 LABORATORIO DE CONTROL ANALÍTICO.

Es importante verificar que los análisis se realicen de acuerdo a las metodologías analíticas establecidas y de conformidad con las especificaciones establecidas para materias primas, materiales de acondicionamiento, producto a granel y producto terminado en el laboratorio de control analítico.

El auditor debe revisar que el laboratorio cumpla con las siguientes especificaciones y las muestras analizadas sean procesadas de la manera correcta.

Instalaciones.

El auditor debe verificar que se cuenta con las áreas específicas para las diferentes pruebas y con las condiciones necesarias para su realización. Cada área debe permitir que los equipos e instrumentos se encuentren fijos y dejar espacio suficiente entre uno y otro, con la finalidad que el personal trabaje cómodamente. Debe contar con servicios necesarios para sus operaciones como: ⁽²⁵⁾

- Energía eléctrica. Suministro necesario para el funcionamiento correcto de los equipos e instrumentos.
- Agua y drenaje.
- Gas combustible, nitrógeno o algún otros gas que se requiera.
- Aire acondicionado.
- Oxígeno, vacío y aire comprimido.

Las áreas para el análisis se dividen en:

Área Instrumental. En esta área se encuentran los instrumentos de análisis tales como: cromatógrafos, espectrofotómetros, polarímetros, viscosímetros, calorímetros, etc. El área debe contar con humedad y temperatura controlada. ⁽²⁵⁾

Zona de pesado. El área debe tener las condiciones necesarias para que exista un pesado con exactitud y precisión. Debe ser un cuarto separado a los demás instrumentos, las balanzas deben estar en una mesa fija, inmóvil, lisa, espacio suficiente entre balanza y balanza, condiciones de temperatura y humedad. ^(25 y 36)

Área de Microbiología. Esta área debe tener acabado sanitario, en una zona aislada y debe contar con campanas de flujo laminar que genere presión positiva del aire, campanas de seguridad, una zona de autoclaves, estufas de cultivo, hornos de despirogenización. La zona de esterilización debe contar con tarjas de acero inoxidable dotadas con agua caliente y fría, el material sucio debe esterilizarse primero antes de lavarse. ⁽²⁵⁾

Área de Pruebas Biológicas. Esta área debe estar separada del resto del laboratorio de control analítico y debe contar con animales de prueba bajo control veterinario. ⁽²⁵⁾

Zona de Lavado. El área de microbiología y análisis químico deberán contar con zonas de lavado y almacenamiento del material limpio y debe esta subdividido en: ⁽²⁵⁾

- Recepción de material sucio.
- Zona de secado. El material debe secarse por aireación o bien con estufas.
- Zona de almacenamiento de material limpio.

Almacén de sustancias químicas. Los reactivos químicos, soluciones valoradas, sustancias de referencias, cultivos microbiológicos deben almacenarse de acuerdo a un PNO considerando las características de temperatura, humedad y las condiciones de seguridad que estos lo requieran. Las soluciones deben prepararse de acuerdo a la FEUM ó información científica de referencia. Las sustancias deben ser etiquetadas con la siguiente información: ^(4, 18, 25 y 36)

➤ Reactivos químicos

- Nombre químico y calidad (grado analítico).
- Fecha de adquisición.
- Número progresivo de adquisición
- Deberán contar con bitácoras para su registro de estos materiales cada vez que se ocupen en cierto análisis.

➤ Soluciones reactivas.

- Nombre del reactivo.
- Concentración (expresada cómo p/v, v/v, etc).
- Fecha de preparación.

- Quien preparó
- Las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz, etc).

➤ Soluciones Valoradas.

- Nombre de la solución reactivo.
- Quien titulo.
- Fecha de preparación y titulación
- Fecha de la ultima retitulación.
- Preparación y analista.
- Condiciones de almacenamiento.
- Concentración de la solución
- Factor de valoración.
- Fecha de caducidad.
- Cantidad preparada

➤ Sustancias de referencia. Las sustancias de referencia deben manejarse de acuerdo a un PNO que considere:

- Identificación.
- Manejo.
- Registro de su origen.
- Vida útil.

Se dividen en:

- Sustancias de referencia primarias.
- Sustancias de referencia secundarias.
- Sustancias de referencias químicas.
- Sustancias de referencias proporcionadas por el proveedor.

Las soluciones utilizadas deben prepararse de acuerdo a la FEUM o otras farmacopeas, las sustancias utilizadas deberán distribuirse a través de un responsable, que se ocupe de llevar un registro "**bitácora**" que contenga la siguiente información:

- Origen de la sustancia química.
- Fecha de adquisición.
- Cantidad adquirida.
- Clave de entrada.

- Fecha de utilización.
- Responsable que la surtió.
- Cantidad empleada.

Para los medios de cultivo se contara con otra **bitácora** que se utilice como registro debe contener los siguientes datos. Debe existir controles positivos y negativos como testigos durante el uso de estos.

- Identificación del medio.
- Método utilizado.
- Pesadas.
- Cantidad de agua destilada.
- Material utilizado.
- Control de la esterilización
- Quien lo preparo.
- Fecha de preparación.

Procesamiento de las muestras.

Verificar que las muestras tomadas para su análisis sea de acuerdo a un PNO de muestro (materias primas, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado). Es importante mantener un registro del tipo de muestras que son analizadas y que tipo de análisis se realiza, este registro debe contar con la siguiente información. ^(4, 16 y 25)

- Número de entrada de la muestra.
- Fecha de entrada.
- Nombre de quien solicita el análisis.
- Nombre de la muestra.
- Número de lote.
- Descripción física de la muestra y cantidad.
- Pruebas solicitadas.
- Sustancias de referencias.

Si las muestras para su análisis se empiezan a procesar o es necesario almacenarlas para su posterior análisis se debe contar con un almacén con control de humedad y temperatura para que no se vea alterada la muestra. ^(16 y 25)

Debe existir un orden de análisis que incluya los siguientes datos:

- Identificación de la muestra.
- Solicitante del análisis.
- Pruebas y método a utilizar.
- Sustancias de referencia.
- Tipo de análisis.
- Persona quien se le asigna el análisis.
- Fecha y firma de la persona que emite la orden.

Para la realización de los análisis se deben tener bitácoras foliadas, estas libretas siempre deben estar a la disposición si es requerida y contar con la siguiente información: ⁽²⁵⁾

- Solicitante del análisis.
- Pruebas solicitadas.
- Sustancias de referencias.
- Aquí se anotara cada operación analítica, pesadas, dilución, cálculos, factores de conversión todo se anotará con pluma.

Después de haber realizado el análisis se presentan los resultados en un informe analítico que contiene lo siguiente información:

- Identificación del informe
- Resultados obtenidos.
- Anexos (gráficas espectrofotométricas, cromatogramas, etc)
- Fecha y firma del analista.

El laboratorio debe contar con bibliografía que respalde sus métodos analíticos. Por lo menos se debe contar con las siguientes referencias bibliográficas. ⁽²⁵⁾

- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o farmacopeas de otros países.
- Libros técnicos de análisis.

- Metodologías internas (con la validación respectiva).
- Especificaciones de organismo especializados.
- Bibliografía científica reconocida internacionalmente.

El laboratorio de control de calidad debe analizar las materias primas, producto intermedio y producto terminado, estos análisis deben ser fisicoquímico, si es necesario (microbiológicos y biológicos), por lo que el laboratorio puede contar con métodos como: ^(5 y 25)

- Métodos analíticos farmacopeicos. No es necesario comprobarlos estadísticamente.
- Métodos oficiales. Aquellos que se encuentra en textos oficiales, con comprobación estadística.
- Métodos no oficiales. Son aquellos reportados en literatura técnica verificar su especificidad, sensibilidad, exactitud y precisión, es indispensable validarlos.
- Métodos desarrollados por el laboratorio internamente para la materia prima, producto intermedios y producto terminado es necesario validar.

Validación de los métodos analíticos y especificaciones.

Los métodos que no sean de la FEUM deberán estar validados; deben contener los siguientes parámetros estadísticos.

- Exactitud.
- Limite de detención
- Limite de cuantificación
- Linearidad
- Precisión (repetibilidad y reproducibilidad)
- Rango.
- Robustez.
- Establecer procedimientos estadísticos para el análisis de los datos para la validación del método.

Para que un producto sea liberado por control de calidad los métodos empleados deben cumplir los siguientes requisitos: ^(16, 25 y 36)

- Establecer especificaciones por escrito de acuerdo a normas, procedimientos de prueba u otros mecanismos de control analítico para materia prima, producto a granel, producto terminado y materiales de acondicionamiento, incluyendo criterios de rechazo.

- Cuando un medicamento es liberado por el laboratorio analítico deben cumplir con todas las especificaciones y se deben hacer todas las pruebas necesarias.
- Deben existir procedimientos escritos que incluirán el método y número de unidades de cada lote.
- Los criterios de aceptación deben ser aprobados por la Unidad de Control de Calidad; que son adecuados y que cumplen con las especificaciones.
- El método analítico debe ser validado, si no es farmacopeico.
- Los productos rechazados se re-analizarán antes de ser rechazados.
- Procedimientos escritos para evaluar las características de estabilidad, se realizaran de acuerdo a la norma 073-SSA-1993 y debe incluir:
 - a. Tamaño de la muestra e intervalos de prueba.
 - b. Condiciones de almacenamiento para la muestras retenidas.
 - c. Los métodos validados.
 - d. El producto del sistema de cierre y contenedor donde se comercializa.
 - e. Debe existir un número adecuado de lotes de cada producto para determinar la fecha de caducidad, deben existir registros.
- Deben existir procedimientos por escritos para probar que los productos estén libres de microorganismos patógenos para productos no estériles y libres de pirógenos para productos estériles.
- Se deben tener muestras de reserva apropiadamente identificadas que es representativa para cada lote de cada principio activo. Se tendrán muestras por lo menos dos veces la cantidad para un análisis completo. El tiempo de retención es de la siguiente manera:
 - a. Fármaco o principio activo. Se retendrá por un año después de la fecha de caducidad.
 - b. Para un principio activo radiactivo la muestra se retendrá:
 - Si tiene fecha de caducidad es de 30 días o menos el producto se conservara tres meses después de la fecha de caducidad.
 - Si tiene fecha de caducidad de 30 días o más el producto se conservara seis meses después de la fecha de caducidad.

La siguiente tabla 11 (pag -61-) se muestra los puntos a verificar por el auditor y los documentos a solicitar.

Tabla 11. Puntos a auditar en laboratorio analítico y microbiológico.

VERIFICAR	El laboratorio de contar con las siguientes áreas y documentos
INSTALACIONES	Debe contar con: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Área instrumental. ▪ Área de microbiología. ▪ Zona de lavado. ▪ Bioterio. (si requieren pruebas biológicas). ▪ Almacén de sustancia químicas.
DOCUMENTACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de almacenamiento de soluciones, muestras químicas, microbiológicas. ▪ PNO de manejo de sustancias de referencias. ▪ Registro de uso de las soluciones. ▪ Registro de uso los medios de cultivo. ▪ PNO de muestreo. ▪ PNO de procesamiento de muestras. ▪ Bitácoras de información del análisis de las muestras. ▪ Validación de los métodos analíticos si no son farmacopeicos. ▪ Criterios de aceptación (físicoquímicos y microbiológicos) de materia prima, producto a granel, materiales de acondicionamiento y producto terminado. ▪ Pruebas de estabilidad de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993 ▪ Contar con muestras de retención para dos análisis completos.

9.5 VALIDACIÓN.

La industria farmacéutica debe probar científicamente, que los diferentes procesos de manufactura, sistemas y métodos funcionan de la manera en que fueron diseñados, que los procedimientos y controles son adecuados para proporcionar información positiva para todas las fases de producción y control de los productos farmacéuticos. ^(2 y 14)

Los procedimientos de limpieza, los sistemas de recipiente y cierre, los sistemas críticos del aire y agua, los equipos, los métodos analíticos, etc deben proporcionar evidencia que los procedimientos son efectivos y que los procesos funcionan dentro de ciertos límites, máximos y mínimos los cuales son establecidos durante la validación.

La FDA define **VALIDACION** como "*Evidencia documentada la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminada*".

Validar un proceso tiene grandes ventajas además de ser consistente y por lo tanto el producto cumpla con los atributos de calidad; una de las ventajas es que se ve disminuido los costos, debido que se reducen las averías que se producen en los equipos, también se reducen los costos asociados en los reprocesos, rechazos o devoluciones de lotes del mercado, se reduce en tiempo de producción, que equivale a horas hombre.

Por todas estas razones la industria farmacéutica debe validar los diferentes procesos de fabricación métodos analíticos, de limpieza, acondicionamiento, sistemas críticos, etc. El auditor verifica que se realice las validaciones de forma correcta, que exista reproducibilidad y confiabilidad en los resultados para demostrar que dicho sistema, proceso o método validado, cumple con las condiciones deseadas para que el producto sea apto para su uso, el auditor verifica que la información de la validación debe estar en orden, disponible y completa. Por lo que el auditor debe verificar que los **Protocolos de Validación**, contenga los siguientes puntos: ⁽¹⁴⁾

- Introducción.
- Objetivo.
- Alcance.
- Responsabilidad.

- IQ Calificación de las instalaciones.
- OQ Calificación de operación.
- PQ Calificación de desempeño.
- Materiales.
- Resultados de los análisis (análisis físicos, químicos, microbiológicos y biológicos).
- Pruebas estadísticas.
- Criterios de aceptación.
- Acciones correctivas.
- Anexos.
- Bibliografía.

El protocolo debe especificar en los criterios de aceptación los “límites de aceptación” para cada atributo que esta relacionado con la calidad del producto. Por lo que se debe retar al equipo o proceso, sistema o método, para lo cual se establecen condiciones que simulen aquellas que se encontraran durante la producción normal. Se deben usar un rango de condiciones que estén al límite, dentro de los límites y en ocasiones fuera de los límites. Es decir mantener el proceso, sistema o método y equipo en el peor caso. ⁽¹⁴⁾

Se debe especificar el número de corridas de los procesos, sistemas o métodos para demostrar la reproducibilidad; el número de corridas debe ser relacionado de tal forma que se provee una medida valida de la variabilidad entre corridas sucesivas y también debe incluir un reto completo al proceso. ⁽¹⁴⁾

Todos los resultados de las evaluaciones deben ser realizadas por control de calidad, ingeniería, manufactura, mantenimiento, desarrollo del proceso o sistema y finalmente debe realizarse una revisión firmada por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables de cumplir con cada uno de los criterios de aceptación. ⁽¹⁴⁾

La empresa debe contar con una política de revalidación para cada sistema, proceso o producto que ya ha sido validado, determinar el tiempo que se debe realizar la siguiente validación, y contar con un programa de control de cambios.

9.6 VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DE LAS ÁREAS Y EQUIPOS.

El auditor verifica que la limpieza de las áreas y equipos se lleve a cabo de acuerdo a un procedimiento normalizado de operación escrito, que describe en forma clara y secuencial cada uno de los pasos a seguir para realizar un proceso de limpieza de manera reproducible, así como las responsabilidades de cada persona involucrada; el PNO debe especificar: ^(12, 13, 17 y 36)

- Nombre del equipo o área.
- Diagramas y/o planos del equipo (indicar el montar y desmontar el equipo cuando esto aplique).
- Identificación y localización del equipo o área.
- Descripción detallada de los métodos de limpieza.
- Especificar los agentes de limpieza.
- Condiciones de preparación y uso.
- Materiales y utensilios.
- Frecuencia de ejecución.
 - Serial: Lotes del mismo producto.
 - No serial: Lotes de diferentes productos o diferentes concentraciones.
- Designación de los responsables.
- Persona previamente capacitada.
- Persona que verifica el proceso de limpieza.

Verificar que para cada equipo y área cuenten con una **bitácora** de limpieza y debe incluir la siguiente información: ⁽²⁷⁾

Equipo.

- Código del equipo.
- Nombre del equipo.
- Fecha y hora de la limpieza o sanitización.
- Producto fabricado y lote.
- Producto y lote que se va a fabricar.
- Operario.

Áreas.

- Codificación (identificación).
- Fecha y hora de la limpieza ó sanitización.
- Producto fabricado y lote.
- Operario.

Verificar que los equipos que no se encuentren en uso sean debidamente etiquetados como: ⁽²⁷⁾

- Equipo limpio.
- Equipo sucio.
- Equipo en uso (nombre del producto que se está fabricando y lote)

Las etiquetas deben tener los siguientes datos, para identificarlos adecuadamente.

- Nombre del equipo/área y localización.
- Producto fabricado.
- Lote.
- Fecha.
- Vigencia de limpieza.
- Dictamen de Departamento de Calidad.

El establecimiento debe contar con los materiales necesarios para realizar la limpieza tales como: ^(13 y 27)

- Lienzos (que no desprendan partículas), jalador, recipientes de acero inoxidable y detergentes de fácil eliminación.
- Materiales utilizados por el personal como guantes, batas, mascarillas, etc.
- Agentes sanitizantes o desinfectantes los cuales deberán ser rotados periódicamente.

Para la limpieza se debe contar con un **ÁREA DE LAVADO**, esta área debe contar con las siguientes instalaciones: ⁽²³⁾

- Drenajes independientes (sanitarios, pluviales, y químicos) con acabados sanitarios para su fácil limpieza y resistentes a los agentes de limpieza.
- Deben contar con servicios como: vapor, agua purificada, agua para inyección caliente o fría, aire comprimido y extracción de aire.

Verificar que existan registros que indiquen que el **PERSONAL** se encuentra capacitado para las actividades de limpieza. Deben tener capacitación continua con cursos teóricos y prácticos sobre actividades específicas de limpieza. ^(13 y 23)

Existen diferentes formas de realizar el proceso de limpieza para un equipo, línea de proceso, área, etc. Los diferentes procesos son:

Procesos de limpieza manual.

Depende del operador y deben incluir las siguientes etapas para su realización.

- Procedimiento para desmontar y montar un equipo para su fácil limpieza.
- Pre - lavado para eliminar los materiales residuales de gran tamaño.
- Lavado. Determinar el agente de lavado así como la dilución a utilizar (concentración).
- Enjuague inicial. Utilizar agua (purificada, destilada o de inyección), especificar la temperatura del agua.
- Enjuague final. Reducir los residuos por el agente de lavado usados, deberá ocuparse agua de alta calidad como agua purificada o agua para inyección.
- Montaje del equipo.

Proceso de limpieza semiautomático.

Este tipo de procesos requieren de un operador y se realiza por medio de lavadoras, aspiradoras, tanque con bombas, entre otros.

Procesos de limpieza automáticos.

Procedimientos para limpiar piezas estacionarias de equipos y requieren los siguientes puntos:

- Calificación del sistema de control (reproducibilidad del sistema).
- Consideraciones de muestreo.
- Suministro de materiales (verificar tuberías, bombas, para el suministro de agua y agentes de limpieza).

Para verificar que si realmente el equipo quedo limpio y no existen residuos del proceso y de los agentes de limpieza se tendrá que realizar un muestreo de acuerdo a un PNO. Este debe aplicarse de acuerdo al equipo y al objetivo de la validación de la limpieza, los diferentes tipos de muestreos a utilizar pueden ser: ⁽²³⁾

Muestreo con hisopo o por raspado en superficies.

Las muestras son tomadas al azar en un área definida que esté en contacto con el producto. Los puntos de muestreo deben considerar aquellos puntos difíciles de limpiar tales como: uniones del equipo empaques, piezas móviles engranes, etc.

Muestreo por enjuague.

Involucra el uso de un volumen conocido de agua para enjuagar el área de la superficie del equipo.

Para detectar si quedaron residuos es necesario contar con métodos analíticos validados que detecten los contaminantes o residuos de los agentes de limpieza. Determinar los límites de detección de los residuos o contaminantes, de los métodos de limpieza se debe considerar la capacidad del proceso, principios activos, excipientes, agentes limpiadores y el límite de detección analítica.

Los procesos de limpieza de los equipos e instalaciones, deben asegurar que se eliminen todos los residuos. previamente determinados como aceptables, por lo que es necesario **VALIDARLOS.** ⁽²³⁾

La siguiente tabla 12 (pag 68) muestra los puntos más importantes a auditar y los documentos que debe solicitar el auditor.

Tabla12. Puntos auditar para procesos de limpieza en las áreas y equipos.

PUNTO DE EVALUACIÓN	DOCUMENTO A SOLICITAR
PROCESO DE LIMPIEZA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de limpieza de equipo e instalaciones. ▪ Diagramas y/o planos del área o equipo. ▪ Agentes de limpieza (conocer su estructura química) ▪ Bitácora de limpieza de las áreas y equipos. ▪ Registros de la realización de la limpieza. ▪ PNO de muestreo. ▪ Método analítico (detección de contaminantes o residuos de limpieza) ▪ Especificación de los límites de detección de los residuos o contaminantes.
PERSONAL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Registros del personal debidamente capacitado para las operaciones de limpieza. ▪ El personal debe contar con ropa adecuada para su protección.
ÁREA DE LAVADO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Drenaje independiente (sanitarios, pluviales y químicos). ▪ Servicios como vapor, agua purificada, agua para inyección caliente o fría, aire comprimido o extracción de aire. ▪ Material adecuado para la limpieza de las áreas o equipos (lienzos, jalador, recipientes de acero inoxidable, etc)

9.7 PROCESO DE PRODUCCIÓN GENERAL.

La producción de medicamentos debe realizarse siguiendo procedimientos de buenas prácticas de manufactura, por personal debidamente capacitado y bajo estricto control antes, durante y al final del proceso de fabricación empleando componentes con la calidad necesaria para garantizar durante su vida útil que el medicamento cumple con las pruebas de identidad, pureza, calidad y potencia.

Existen diferentes vías de administración y diferentes formas farmacéutica; en la tabla 14 se mencionan las diferentes formas farmacéuticas dependiendo de la vía de administración.

Tabla.13. Clasificación de las formas farmacéuticas dependiendo la vía de administración.

Vía de Administración	Forma farmacéutica.
ORAL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimidos (acción normal y prolongada). ▪ Grageas. ▪ Cápsulas (duras y blandas). ▪ Granulados. ▪ Polvos. ▪ Jarabes. ▪ Soluciones. ▪ Emulsiones. ▪ Suspensiones. ▪ Elixires ▪ Geles.
CUTANEA (DERMICA)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cremas. ▪ Ungüentos. ▪ Pastas. ▪ Lociones. ▪ Suspensiones. ▪ Emulsiones. ▪ Aerosoles. ▪ Parches. ▪ Inyectables. ▪ Gran Volumen (sueros, soluciones nutritivas). ▪ Pequeño Volumen (ampolletas, viales).

Continuación de la tabla 13.

Vía de Administración	Forma farmacéutica.
CAVIDAD BUCAL.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimidos (sublinguales). ▪ Cremas. ▪ Aerosoles. ▪ Enjuages.
CAVIDAD RECTAL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Supositorios (rectales). ▪ Soluciones (lavados rectales).
CAVIDAD VAGINAL.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Supositorios vaginales (Ovulos). ▪ Comprimidos (vaginales). ▪ Cápsulas blandas. ▪ Cremas ▪ Espumas.
CAVIDAD NASAL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Soluciones (gotas).
CAVIDAD OCULAR.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Soluciones (gotas).
OTICA.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Soluciones (gotas).

Para determinar los puntos más importante a auditar para los diferentes procesos que existen en la industria farmacéutica, se propuso dividir las formas farmacéuticas en los procesos que tienen común la forma de fabricarse, los siguientes productos son:

- Productos estériles.
- Productos sólidos no estériles.
- Productos líquidos y semisólidos no estériles.

Antes de iniciar cualquier proceso de fabricación es necesario que las materias primas y materiales de acondicionamiento sean de la calidad deseada y que se mantengan en buenas condiciones hasta su uso.

El auditor verifica que la materia prima y material de acondicionamiento, se maneje adecuadamente, para que no existan confusiones o contaminación del material que se emplea.

La industria farmacéutica debe contar por escrito con especificaciones de materia prima y material de acondicionamiento que incluyan la siguiente información: ^(18, 27 Y 36)

Materia prima:

- Nombre de la materia prima.
- Código o número de clave interno.
- Fórmula y descripción física.
- Pruebas.
- Límites de aceptación.

Materiales de acondicionamiento.

- Nombre de los materiales.
- Código o número de clave interno.
- Dibujos con tolerancias.
- Características de los materiales.
- Clasificación de defectos y niveles aceptables de calidad.
- Procedimientos de defectos y niveles aceptables de calidad.

La compra de los materiales se realiza a través de procedimientos por escrito, con proveedores aprobados. El almacén cuenta con un área de recepción, teniendo una persona encargada de supervisar la materia prima y materiales de acondicionamiento adquiridos, la cual verifica que la factura corresponda con la orden de compra, anotando la entrada que se registra en una bitácora, asignándole un número de lote interno, se revisará que los envases que se encuentren debidamente cerrados y que no presente deterioros o daños en el empaque. Se debe identificar la materia prima y materiales de acondicionamiento con una etiqueta que contenga la siguiente información. ^(5, 27 Y 36)

- Nombre del material.
- Cantidad recibida.
- Código de identificación.
- Número de lote asignado por el establecimiento receptor (lote interno).
- Situación del material o materia prima, cuarentena, aprobado o rechazado.
- Fecha de recepción.

La materia prima y material de acondicionamiento se almacenara en la zona de cuarentena de manera que se prevenga de toda posible contaminación, confusión o deterioro, colocándolos en anaqueles o tarimas que estén contruidos de materiales de fácil limpieza, separados uno de otro. La materia prima y material de acondicionamiento será removida del área de cuarentena si cumple con las pruebas de control de calidad.

Para realizar las pruebas requeridas por control de calidad, se muestrean las materias primas en un área específica que cuente con acabados sanitarios inyección y extracción de aire y colector de polvos, el muestreo se realiza de acuerdo a procedimientos por escrito, que especifican el número de muestra y la cantidad; el tamaño de las muestras debe ser basada en criterios estadísticos considerando la cantidad requerida para el análisis y las muestras de retención deben ser de cantidad suficiente para realizar dos análisis completos. Para evitar contaminación del material se utilizan utensilios limpios o inertes y si es necesario estériles, la muestra se coloca en recipientes que se encuentren debidamente identificados con la siguiente información: ^(27, 36 y 46)

- Nombre del material.
- Código de identificación.
- Número de lote interno asignado.
- Nombre de la persona que muestreo.
- Fecha de muestreo.
- Número de lote del proveedor.
- Etiqueta que modifique envase muestreado.

La materia prima y material de acondicionamiento aprobados se retiran del área de cuarentena al área del almacén de materiales aprobados etiquetándolos como material aprobado y los rechazados se identificarán como tal, trasladándolos a un área específica y aislada, de tal forma que no se utilizan para ningún proceso, podrán ser destruidos o devueltos al proveedor, lo cual debe realizarse de acuerdo a un procedimiento por escrito. ⁽²⁷⁾

Debe existir un procedimiento por escrito del reanálisis de la materia prima y materiales de acondicionamiento, estableciendo el período del reanálisis o cuando haya sido expuesta a condiciones que pudieran afectar sus características de calidad. También deben contar con un procedimiento escrito del material que se utiliza siendo el que tiene mayor tiempo en el almacén (política PEPS) y un registro de los materiales utilizados y en que procesos se emplean. ^(27 y 5)

Para empezar a procesar un lote se realiza mediante una orden de producción verificada por el personal autorizado, si es necesario ajustar la concentración en función de la potencia de los ingredientes de la fórmula maestra, los cálculos los realiza la persona autorizada y son verificados por una segunda persona, los cuales serán registrados en la orden de producción correspondiente. Si existe una desviación en la orden de producción debe ser justificada y documentada por el personal de los departamentos de producción y control de calidad. ^(27 y 37)

Una vez que se tienen las cantidades a procesar se pesan y surten, las cantidades son verificadas por una segunda persona, la persona que verifica debe supervisar que los recipientes que contienen cada uno de los ingredientes estén debidamente identificados, que corresponda al número y lote de control interno. Los pesos, medidas y número de lote de la materia prima se registran en la orden de producción, firmando quien realizó la pesada y quien verificó. Las materias primas se transportan al área de producción de tal forma que se aseguren su identidad e integridad evitando confusiones y contaminación. ^(27 y 36)

Debe existir una persona responsable del proceso quien se encarga de verificar que el equipo y las áreas a emplear se encuentren limpias, debidamente identificadas y que no exista ningún tipo de material del proceso anterior. La orden de producción debe estar a la vista de todo el personal. Todos los materiales, recipientes y áreas deben estar debidamente etiquetados con el número de lote, nombre del producto y si es necesario la fase del proceso. Cada ingrediente adicionado debe realizarlo una persona debidamente calificada y supervisada por otra. Los productos a granel son debidamente etiquetados con la siguiente información. ^(27 y 36)

- Nombre del producto.
- Etapa del proceso.
- Número de lote.
- Cantidad.
- Número de recipientes y número total de recipientes que contienen el producto a granel.
- Identificado como (aprobado, rechazado o en cuarentena).

Deben existir procedimientos por escritos si el producto a granel debe estar en cuarentena, si es rechazado deben existir procedimientos por escrito del manejo y destino final del producto a granel para evitar confusiones. El rendimiento final será registrado en la orden de producción y compararlo con el rendimiento teórico, toda merma debe justificarse y documentarse.

El personal debe registrar en la orden de producción las operaciones que se llevan a cabo, así como la hora de inicio y terminación, debe existir un supervisor que documente y revise las etapas críticas.

Cuando el auditor verifique un proceso de producción se basará en algunas ORDENES DE PRODUCCIÓN que deberá contener la información la siguiente información general: ⁽²⁷⁾

- Nombre del producto y número de lote.
- Forma farmacéutica, dosis, tamaño de lote y rendimiento teórico.
- Número de orden y fecha de emisión.
- Ingredientes de la formulación.
- Identificación de la persona que pesa y verifica.
- Cálculo de rendimiento teórico.
- Instrucciones detalladas para la elaboración del producto.
- Resultados de la inspección del equipo y áreas limpias.
- Instrucciones de la inspección del equipo y áreas limpias.
- Instrucciones para efectuar los controles de proceso y el registro de los resultados de los dictámenes de pruebas de rechazo o aceptación, con la fecha y hora correspondiente.
- Resultados de control de calidad de la aceptación o rechazo de los productos.
- Fecha y hora de inicio y término de cada una de las etapas del proceso.
- Registro de rendimientos, así como de mermas o excesos y su justificación, en caso que se rebasen los límites establecidos.
- Si el lote se fracciona en sub - lotes existirán documentos necesarios.
- Cualquier desviación de los procedimientos establecidos y aprobados para la fabricación de un producto.

La tabla 14 (pag -75-) muestra los puntos a auditar para el manejo de material de acondicionamiento y demás insumos.

Tabla 14. Puntos auditar en el manejo de materia prima y materiales de acondicionamiento.

Punto a auditar	Documento a solicitar.
<p>ADQUISICIÓN DE MATERIA PRIMA Y MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de adquisición de materias primas y materiales de acondicionamiento. ▪ Especificaciones de materia prima y materiales de acondicionamiento. ▪ PNO de recepción de materia prima y material de acondicionamiento. ▪ Bitácora de registro de la adquisición de la materia prima y materiales de acondicionamiento. ▪ PNO de manejo de las materias primas y material de acondicionamiento.
<p>ALMACENAMIENTO.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de almacenamiento de las materias primas y materiales de acondicionamiento ▪ Registros de las materias primas y materiales de acondicionamiento ▪ PNO de limpieza y mantenimiento de los almacenes. ▪ PNO de manejo de las materias primas y materiales de acondicionamiento usando el criterio de PEPS.
<p>MUESTREO DE LAS MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de muestreo de materias primas y materiales de acondicionamiento. ▪ PNO de la periodicidad de los re-análisis. ▪ PNO del control de las materias primas y material de acondicionamiento fuera de especificaciones. ▪ PNO de la disposición de los materiales rechazados.

PRODUCTOS SÓLIDOS NO ESTÉRILES.

Los productos que se fabrican son los siguientes: polvos, granulados, tabletas con cubierta, tabletas sin cubierta, cápsulas, grageas, comprimidos, supositorios, óvulos, etc.

En muchas formas farmacéuticas se utilizan materiales en polvo, debido a que los polvos radican en múltiples usos y aplicaciones, ya sea como tales o bien integrado en otras formas farmacéuticas, puede estar por fraccionamiento (cápsulas) o compactación (comprimidos).

El auditor debe verificar que se cumplan con las buenas prácticas de fabricación y cumplan con los requisitos mínimos en:

- Instalaciones.
- Personal.
- Equipo.
- Limpieza.
- Operaciones de fabricación.
- Operaciones de acondicionamiento.

9.8.1 Instalaciones.

Este tipo de preparaciones sólidas generan gran cantidad de polvo, y se corre el riesgo de una contaminación cruzada, para evitar cualquier tipo de contaminación, las instalaciones deben estar diseñadas con áreas separadas, cerradas y definidas para cada operación en mezclado, granulado, tableteado, recubrimiento, encapsulado, etc. Ver diagrama 6 (pag-81-).

También es necesario contar con un sistema de extracción de aire para retirar los excedentes de polvo, en las áreas de tableteado, mezclado, encapsulado, y en todo proceso que se corra un riesgo de contaminación cruzada. La presión del medio ambiente en este tipo de procesos es negativa con respecto a pasillos o áreas adyacentes. Las instalaciones deben cumplir con los requerimientos de diseño, acabados, tuberías, iluminación y ventilación que se mencionan en el capítulo 9.1. ^(4, 5, 8 y 43)

9.8.2 Personal.

El personal debe estar debidamente capacitado y entrenado en las operaciones de fabricación de preparaciones farmacéuticas sólidas, conocer los procesos, de mezclado, tamizado, secado, compresión, grageado, llenado de cápsulas, liofilización, granulación, etc., debe conocer los equipos involucrados, las áreas comprendidas, las medidas de seguridad para el personal y producto. Debe cumplir con los requisitos de vestimenta, higiene y seguridad mencionados en el capítulo 9.2. ⁽⁴³⁾

9.8.3 Equipo.

El equipo debe cumplir con la función para lo cual ha sido diseñada, es decir que cumpla con la operación unitaria. Debe cumplir con los requisitos de diseño, construcción mencionados en el capítulo 9.3. Debe estar debidamente calificado cada equipo, contar con una bitácora de uso, debe estar debidamente identificado como equipo sucio, limpio o en proceso. Para la limpieza de los equipos contar con una aspiradora manual o aire comprimido con una presión de línea de 4 kg/cm², para soplear al equipo, para la recolección de polvo en las instalaciones y en el equipo se debe realizar de acuerdo a un PNO. ^(5, 8 y 36)

Los instrumentos deben estar debidamente calibrados, principalmente picnómetros, balanzas, básculas, termómetros, etc. Dependiendo de los productos farmacéuticos sólidos que fabrica la industria farmacéutica debe contar por los menos con los siguientes equipos:

- Tableteadoras.
- Mezcladores.
- Granulación.
- Emblisteadoras.
- Dosificadoras de polvo.
- Encapsuladoras.
- Taponadoras
- Codificadoras.

9.8.4 Procesos de Manufactura.

Los procesos de manufactura dependen de cada tipo de presentación farmacéutica por lo que en el presente trabajo se da un panorama general de lo que se debe verificar durante una auditoría. Debe existir una orden de fabricación y acondicionamiento. También se deben cumplir con todos los puntos mencionados en procesos en general capítulo 4.7. Deben existir especificaciones por escrito del producto a granel, terminado y un PNO de fabricación para cada forma farmacéutica sólida. En el diagrama 7 (pag -82-) se menciona los puntos más importantes a verificar en una auditoría para este tipo de procesos. ^(4, 5 y 8)

9.8.5 Control Analítico.

Se deben realizar las pruebas necesarias que garanticen la calidad del producto y contar con reportes de pruebas analíticas que se efectuaron al producto a granel y producto terminado. A continuación se mencionan las pruebas mínimas que se realizan a los productos sólidos de acuerdo a la FEUM. ⁽³⁾

Tabla 15. Pruebas de laboratorio para las formas sólidas.

FORMA FARMACÉUTICA	PRUEBAS DE LABORATORIO
<p style="text-align: center;">TABLETAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Peso ▪ Espesor ▪ Diámetro. ▪ Identificación y cuantificación de los principios activos. ▪ Uniformidad de la dosis. ▪ Humedad o perdida de secado si es necesario. ▪ Prueba de disolución o desintegración.
<p style="text-align: center;">CAPSULAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inspección de defectos ▪ Uniformidad ▪ Dimensión de la cápsula cerrada ▪ Olor (que no sea de gelatina fermentada). ▪ Identificación y cuantificación de los principios activos. ▪ Uniformidad de la dosis. ▪ Tiempo de desintegración y disolución. ▪ Pruebas de estabilidad en condiciones normales y anormales de almacenamiento.

Continuación de tabla 15.

FORMA FARMACEUTICA.	PRUEBAS DE LABORATORIO
<p style="text-align: center;">GRAGEAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Peso ▪ Espesor ▪ Diámetro. ▪ Identificación y cuantificación de los principios activos. ▪ Uniformidad de la dosis. ▪ Humedad o pérdida de secado si es necesario. ▪ Prueba de disolución o desintegración.
<p style="text-align: center;">SUPOSITORIOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspecto. ▪ Peso. ▪ Temperatura de fusión ▪ Tiempo de fusión. ▪ Identificación y cuantificación de los principios activos. ▪ Uniformidad de la dosis

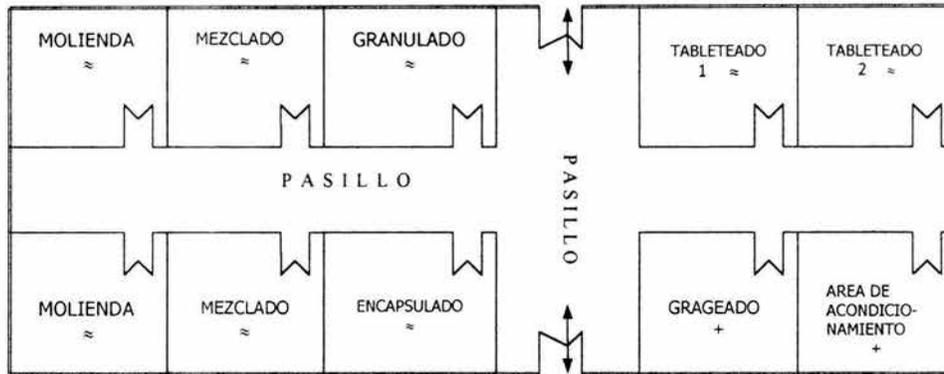
En caso necesario de que realicen pruebas microbiológicas a los productos sólidos no estériles, para investigar microorganismos objetables que son: (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella sp* y *Candida albicans*).

El auditor debe solicitar la siguiente información para evaluar las condiciones de operación, instalación y personal que participa en producción, que se mencionan en la tabla 16 (pag -80-).

Tabla 16. Puntos a auditar y documentos a solicitar

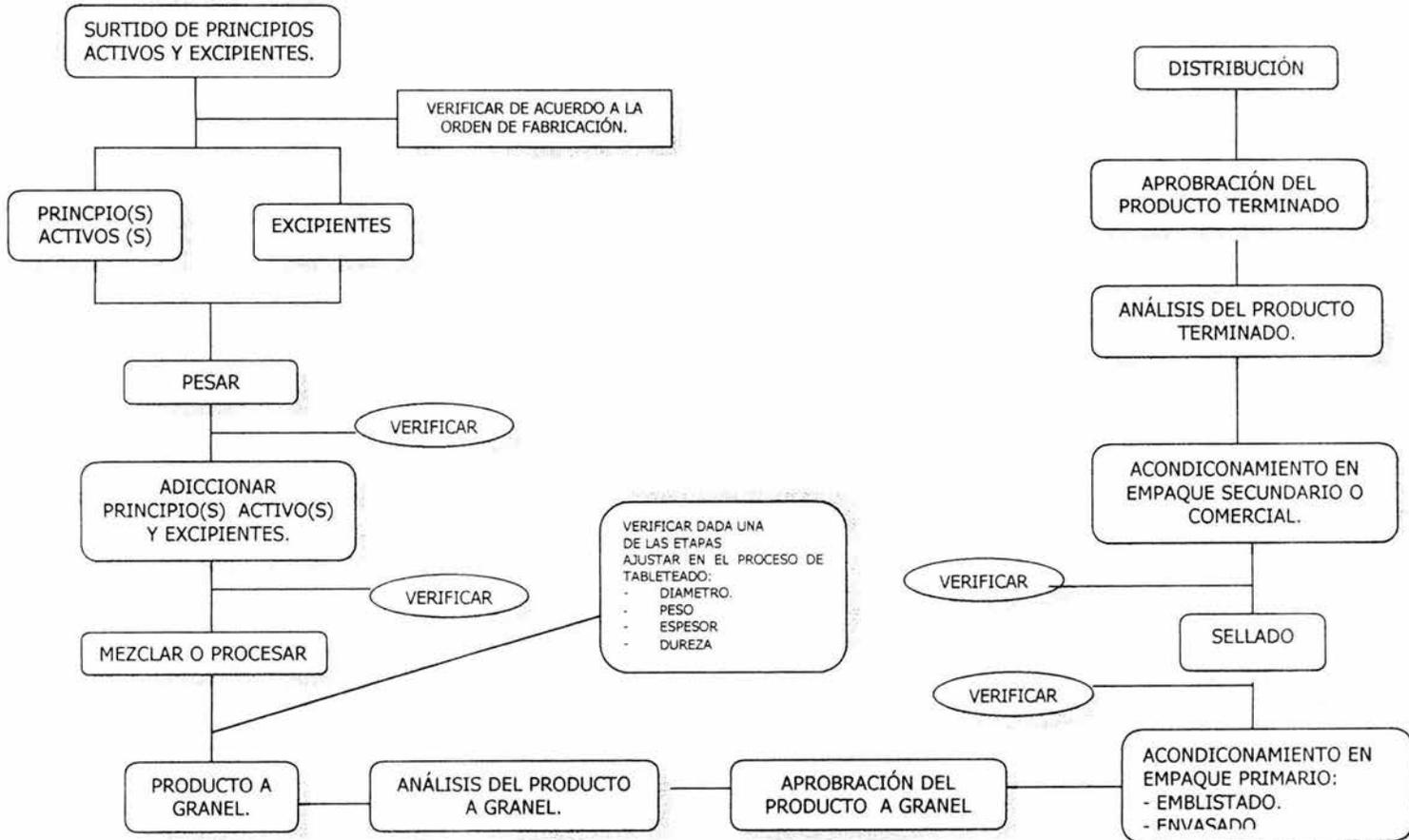
PUNTO DE EVALUACIÓN	DOCUMENTO A SOLICITAR
<p>INSTALACIONES</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verificar que se encuentren las áreas separadas y definidas para evitar contaminación. ▪ Sistema de extracción e inyección de aire (presión negativa). ▪ Sistema de colección de polvo. ▪ Calificación de las instalaciones. ▪ Planos actualizados de las instalaciones.
<p>EQUIPO</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protocolo y reporte de calificación de los equipos. ▪ PNO de manejo de los equipos. ▪ Bitácoras de uso de los instrumentos y equipos.
<p>PERSONAL</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Programas de capacitación y entrenamiento (en los procesos de fabricación de los productos sólidos). ▪ PNO de indumentaria requerida para las diferentes funciones y áreas de desempeño.
<p>PROCESO DE MANUFACTURA DE LOS PRODUCTOS SÓLIDOS NO ESTÉRIL</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orden y protocolo de fabricación y acondicionamiento. ▪ PNO de los procesos de manufactura. ▪ Reportes analíticos de producto a granel y producto terminado. ▪ Controles en proceso y desviaciones.
<p>LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de limpieza para cada uno de los equipos e instalaciones. ▪ Registros de limpieza. ▪ PNO de sanitización de los equipos. ▪ Registros de sanitización. ▪ PNO de colección y manejo de polvos.

DIAGRAMA 7. INSTALACIONES DE PREPARACIONES SÓLIDAS.



- ≈ Sistema de extracción de aire.
- + Presión positiva.
- Pasillos y área adyacentes presión (-).

Diagrama 7 PUNTOS AUDITAR EN LOS PROCESOS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS SÓLIDOS NO ESTÉRILES.



9.9 PRODUCTOS LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS NO ESTÉRILES.

Las diferentes presentaciones para la producción de líquidos y semisólidos son: jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones, soluciones, cremas, geles, pastas, pomadas, ungüentos, etc.

El auditor verifica que se cumplan con las buenas prácticas de fabricación y cumplan con los requisitos mínimos en:

- Instalaciones.
- Personal.
- Equipo.
- Limpieza.
- Operaciones de fabricación.
- Operaciones de acondicionamiento.

9.9.1 Instalaciones.

Diseño de las áreas de líquidos y semisólidos, debe ser áreas definidas e identificadas para cada operación de manufactura: soluciones, jarabes, suspensiones, cremas, ungüentos, etc., identificando el área de manufactura y las líneas de llenado. Ver diagrama 8 (pag -87-).^(9 y 11)

Las instalaciones deben cumplir con los requerimientos de diseño, acabados sanitarios, servicios, tuberías, iluminación y ventilación que se mencionan en el capítulo. 9.1.

9.9.2 Personal.

El personal debe estar debidamente capacitado y entrenado en las operaciones de fabricación de preparaciones farmacéuticas líquidas y semisólidas, conocer las operaciones de manufactura, acondicionamiento, el manejo de los equipos tanto la limpieza y sanitización de estos, las áreas comprendidas, las medidas de seguridad para el personal y producto. Debe cumplir con los requisitos de vestimenta, higiene y seguridad mencionados en el capítulo 9.2.^(4, 5, 9 y 11)

9.9.3 Equipo.

El equipo debe cumplir con los requisitos de diseño, construcción y limpieza en el capítulo 9.3. Cada equipo debe contar con una bitácora de uso, estar debidamente identificado como equipo sucio, limpio o en proceso con los datos del producto que se está elaborando o que se elabora.

Es necesario tener en cuenta que para el traslado del producto durante el llenado se utilizan líneas de conducción que deben ser de material inerte como el acero inoxidable o manguera flexible, de fácil limpieza, no deben existir piernas muertas, y la limpieza o sanitización se realice de acuerdo a un PNO, verificando periódicamente que las válvulas de descargo y tuberías que no sean una fuente de contaminación. Las líneas de conducción deben encontrarse identificadas y contar con un juego de mangueras por producto. ^(9, 11 y 36)

Los instrumentos deben estar debidamente calibrados, principalmente picnómetros, balanzas, básculas, termómetros, manómetros, etc. Los equipos deben estar identificados y protegidos cuando no se utilizan, para los procesos líquidos y semisólidos se debe contar con los siguientes equipos como mínimo:

- Tanques de almacenamiento.
- Válvulas.
- Líneas de conducción.
- Tanques de calentamiento.
- Mezcladores.
- Marmitas.
- Sistemas de agitación.

9.9.4 Procesos de Manufactura.

Los procesos de manufactura para las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas deben cumplir con los requerimientos generales de producción en el capítulo 9.7 verificando que exista una orden de fabricación y acondicionamiento, deben contener procedimientos escritos de manufactura para cada producto de fabricación jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, ungüentos, etc., especificando cada uno de los pasos a seguir y los puntos críticos más importantes en las operaciones. Debe existir una persona responsable que supervise cada operación a realizar.

El diagrama 9 (pag -88-) se muestra los puntos más importantes a verificar en la producción de líquidos y semisólidos. ^(5, 9,11 y 46)

9.9.5 Control analítico.

Cada lote procesado debe contar con reportes de las pruebas analíticas que se efectúan al producto a granel y producto terminado, las pruebas analíticas más importantes que se realizan a los productos líquidos y semisólidos son: ⁽³⁾

- ✓ pH.
- ✓ Estabilidad.
- ✓ Viscosidad.
- ✓ Homogeneidad
- ✓ Identificación y cuantificación de los principios activos.
- ✓ Uniformidad.
- ✓ Gravedad específica.
- ✓ Características organolépticas.
- ✓ Límites microbianos.
- ✓ Pérdida de peso.

Las pruebas microbiológicas a los productos, debe incluir cuenta de mesófilos aeróbicos e investigación de microorganismos objetables (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella sp* y *Candida albicans*). En caso de tratarse de suspensiones o ungüentos oftálmicos debe realizarse la prueba de esterilidad.

El auditor debe solicitar la siguiente información para evaluar las condiciones de operación, instalación y personal que participa en la producción, que se mencionan en la tabla 17 (pag -86-).

Tabla 17. Puntos auditar en los procesos líquidos y semisólidos.

PUNTO DE EVALUACIÓN	DOCUMENTO A SOLICITAR
INSTALACIONES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verificar que las áreas estén separadas y definidas para cada operación de producción. ▪ PNO de limpieza de las instalaciones. ▪ Condiciones ambientales necesarias (presión positiva). ▪ Planos actualizados de las instalaciones. ▪ Calificación de las instalaciones.
EQUIPO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protocolo y reporte de calificación de los equipos utilizados en la producción de productos semisólidos y líquidos. ▪ PNO de manejo de los equipos. ▪ Bitácoras de uso de los instrumentos y equipos.
PERSONAL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Programa de capacitación y entrenamiento (en los procesos de fabricación de los productos semisólidos y líquidos). ▪ PNO de la indumentaria adecuada para las diferentes funciones y áreas de desempeño.
PROCESO DE MANUFACTURA DE LOS PRODUCTOS LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orden y protocolo de fabricación y acondicionamiento. ▪ Controles y desviaciones del proceso de producción. ▪ Reportes analíticos de producción a granel y producto terminado. ▪ Especificaciones de la materia prima, producto a granel, producto terminado y materiales de acondicionamiento
LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO y registros de limpieza para cada uno de los equipos y áreas. ▪ PNO de sanitización. ▪ Registros de sanitización de las líneas de llenado, equipo y áreas.

Diagrama 8. **INSTALACIONES DE PRODUCTOS LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS.**

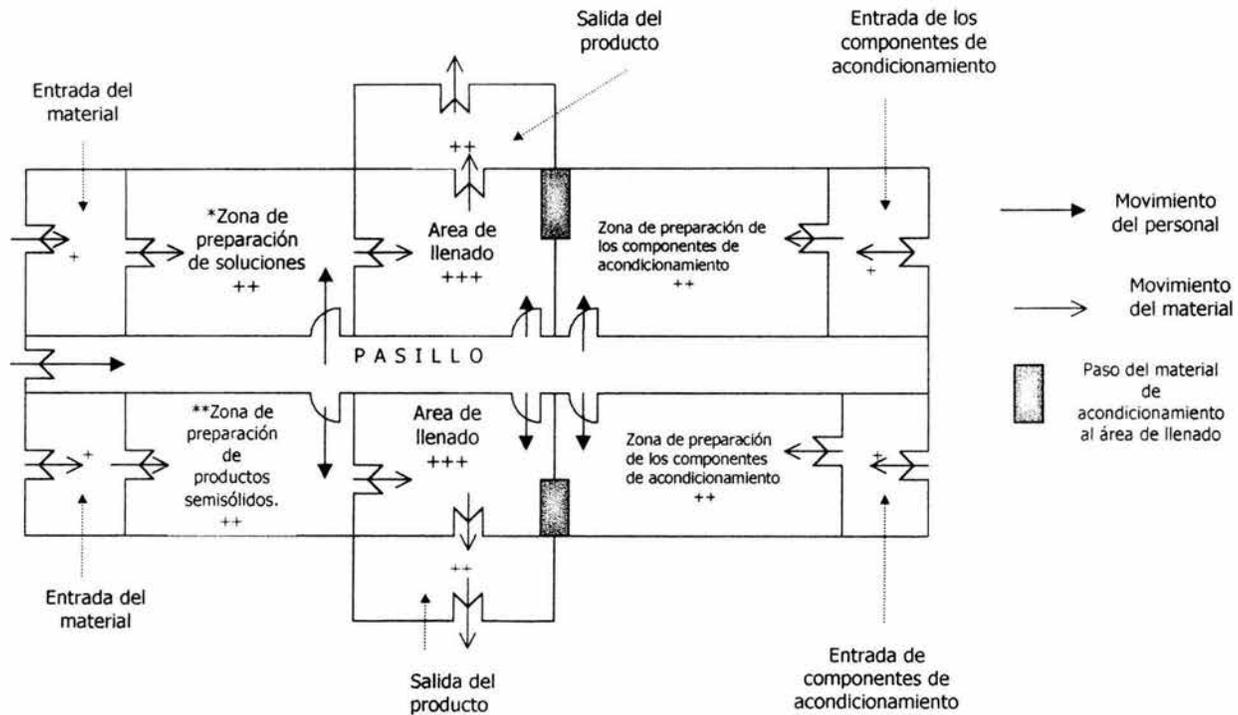
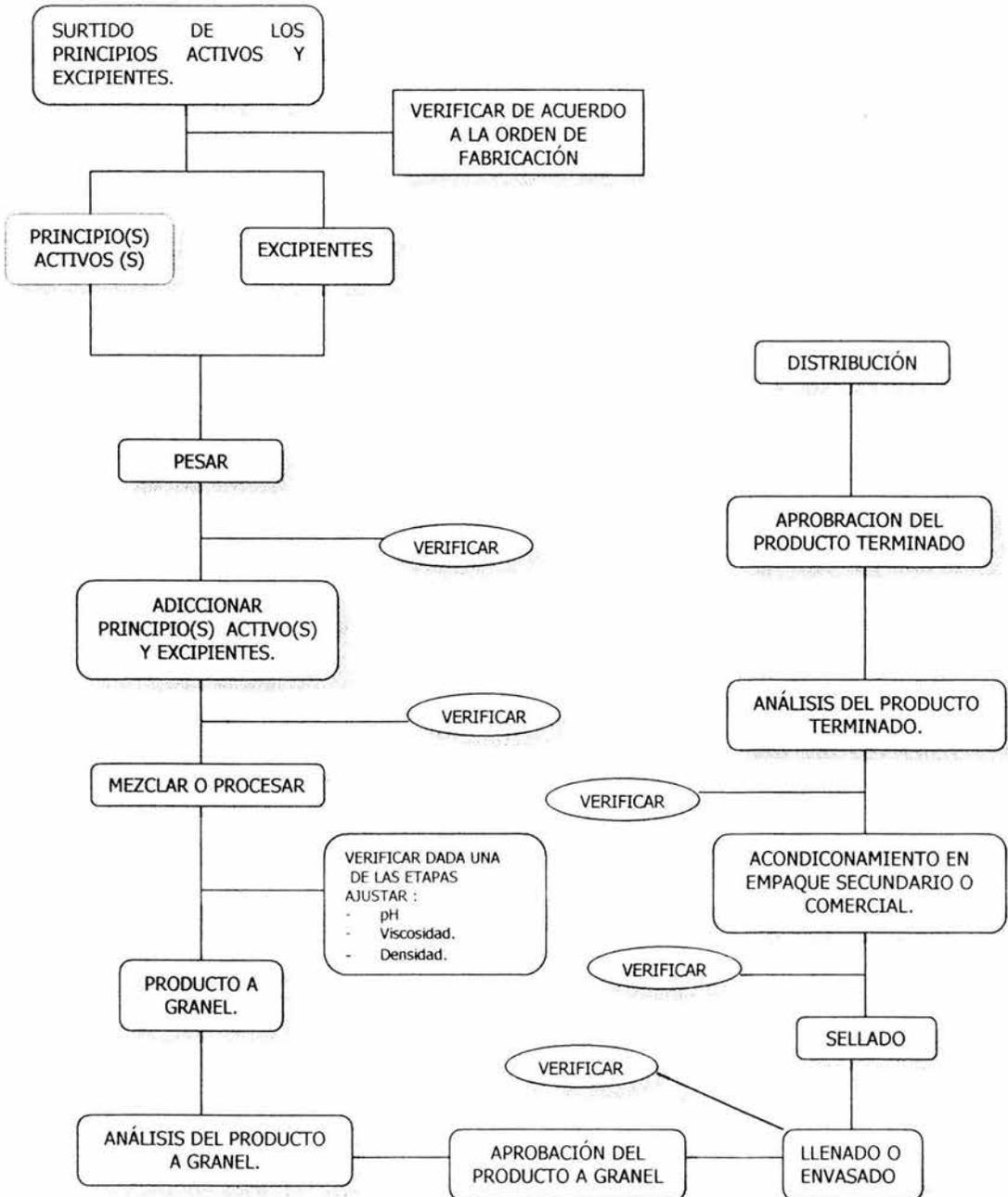


Diagrama 9. PROCESO DE MANUFACTURA DE LOD PRODUCTOS SEMISÓLIDOS Y LÍQUIDOS.



9.10 PROCESO DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES.

Un producto farmacéutico estéril es el que se encuentra libre de microorganismos y cuando se administra no ocasionará una respuesta infecciosa. En este tipo de producto se eliminan todas las formas viables de microorganismos, por la realización de un proceso de esterilización en el cual las células microbianas o sus componentes se remueven o destruyen, de tal modo que ya no son detectables en medios de cultivo adecuados para su proliferación. Un requisito fundamental para todo producto estéril es que tenga la máxima calidad y ofrezca la mejor seguridad al paciente. Los productos farmacéuticos estériles son diversos como: Inyectables (sueros, soluciones nutritivas, ampollas intramusculares, subcutánea, intravenosa), Sólidos estériles (polvos liofilizados para inyectables), Ungüentos (óticos y oftálmicos), Líquidos (oftálmicos), etc.

9.10.1 Personal.

El personal que labora en la fabricación de los productos estériles debe ser minucioso, ordenado y confiable, no tener problemas dermatológicos y gozar de buena salud. El personal debe ser debidamente capacitado en los procesos asépticos, conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, reglas de higiene para productos estériles y procedimientos de formas farmacéuticas estériles, él debe saber que es una fuente de contaminación para el producto, por lo que debe moverse lo menos posible para no afectar la calidad del producto, debe conocer los equipos que involucran los procesos estériles, las medidas de seguridad para el producto y el personal. La vestimenta del personal que se utiliza en las áreas asépticas debe ser estéril, el uniforme es diseñado de tal forma que no emita contaminantes del cuerpo del operador. A los operarios que realicen pruebas de detección de partículas a las formas de dosificación líquidas debe realizarse periódicamente exámenes de su agudeza visual. También deben cubrir con los requisitos de seguridad e higiene señalado en el capítulo 9.2. ^(12, 43,46 y 48)

9.10.2 Instalaciones.

Todas las áreas deben estar diseñadas para evitar la entrada innecesaria de personal de supervisión o de control; deben existir procedimientos por escrito del número de personas que deben estar en el área aséptica. La entrada y salida del personal, materia prima y materiales de acondicionamiento se realiza de acuerdo a un procedimiento por escritos. Todas las superficies de

exposición son lisas, impermeables y sin grietas, para minimizar el esparcimiento o acumulación de partículas o microorganismos, así como para permitir la aplicación repetida de agentes limpiadores y desinfectantes (sanitizantes). Estas áreas deben contar con un ambiente apropiado, con dispositivos para obtener un ambiente de calidad adecuado, el auditor verifica que el sistema de aire cumpla con las especificaciones mencionadas en el capítulo 8.2. El área debe estar diseñada para proporcionar un flujo de trabajo lógico. ^(12, 27 y 43)

La preparación de los productos estériles cuenta con diferentes áreas separadas y definidas, ver diagrama 10 (pag –95-), estas áreas son:

- Área de cambio de ropa. (Pre- vestidor y Vestidor)
- Área de preparación de los componentes. En esta área los contenedores y tapones se lavan, esterilizan y despirogenizan.
- Área de fabricación.
- Área de preparación de materiales en proceso, contenedores, aquí los materiales son preparados para esterilización, pesados y mezclados.
- Área aséptica o llenado.

El **área aséptica** es una área crítica para los procesos de manufactura de los productos estériles. En esta área están expuesto al medio ambiente, los contenedores, tapones estériles y la preparación farmacéutica, donde existe la manipulación de los materiales esterilizados durante y antes de las operaciones de llenado y sellado. El aire no debe tener mas de un organismo viable por 10ft³ con una presión positiva, debe contar con un sistema de alerta de fallas en el suministro de aire y debe adaptarse a un indicador de diferencia de presión para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire. Las condiciones del aire se deben cumplir con los puntos mencionados en el sistema crítico del aire capítulo 8.2. Los muebles son de acero inoxidable y deben estar empotrados en la pared para que no existan patas donde se acumule suciedad. Los tanques que proporcionan el producto deben de estar fuera del área aséptica y debe suministrarse mediante mangueras. ^(43 y 46)

9.10.3 Equipo.

Los equipos deben ser estrictamente para uso sólo de las preparaciones estériles y si es necesario para un solo producto, el equipo está diseñado, construido y ubicado de manera que facilite su limpieza, sea adecuado para el uso que se pretende y realicen los procesos a los cuales se han destinado, deben cumplir con los requisitos de diseño, construcción y limpieza mencionados

en el capítulo 9.3. A diferencia de los otros equipos de los procesos de preparaciones farmacéuticas no estériles, estos deben esterilizarse y/o despirogenizarse. Por lo que deben ser:

De diseño que permita una limpieza y esterilización in situ, también debe considerarse los efectos corrosivos y erosivos de químicos o sanitizantes usados para la limpieza con particular atención en las uniones y sellos. Las superficies interiores deben ser no porosas para evitar el atrape de partículas contaminantes. Se debe mantener el equipo en condiciones sanitarias, tanto para la limpieza en el sitio como para limpieza profunda por lo que es necesario desarmarlo en lo posible. ^(4, 12 y 43)

El equipo debe ser capaz de soportar temperaturas y presiones necesarias para esterilización inicial, estar libre de rupturas y rajaduras. Las temperaturas de esterilización pueden alcanzar hasta 282 °C (300°F) con la consecuente dilatación del metal. Las uniones y sellos deben resistir estas elevadas temperaturas. La presión del vapor a 282 °C es de 52 PSIG por lo que el equipo también debe estar diseñado para soportarla. ⁽⁴⁷⁾

Después de la esterilización por ejemplo a 282°C, las temperaturas de operación pueden tener una caída hasta 10°C creando una secuencia de expansiones y contracciones con cambios dilatación entre las partes de las uniones por lo que, es importante recalcar la eficiencia de sellado que debe poseer su diseño. ⁽⁴³⁾

9.10.4 PROCESO DE MANUFACTURA.

Para cada forma farmacéutica estéril existen diferentes procesos de manufactura, el auditor verifica cada proceso correspondiente a la presentación farmacéutica; en general los procesos de esterilización se evalúan los siguientes puntos:

Limpieza y esterilización de contenedores y tapones. Los contenedores y tapones deben limpiarse, esterilizarse y despirogenizarse debe existir un PNO para cada procedimiento, especificando claramente el método de esterilización y el tiempo límite entre la esterilización y su utilización. Deben existir registros de la carga microbiana para cada uno de los lotes. ^(40 y 43)

Preparación del producto. Debe existir un PNO para cada producto a fabricar, verificando cada punto crítico del proceso, teniendo registros de cada condición que puede afectar la calidad del producto como: temperatura, pH, tiempo de mezclado, etc. ^(27, 45 y 48)

Esterilización de la forma de dosificación. El proceso de esterilización debe realizarse antes o después de haber sellado la presentación de la forma farmacéutica, esto depende de la estabilidad del producto, muchas formas farmacéuticas y productos biológicos se deterioran con las altas temperaturas requeridas por la esterilización térmica de modo que hay que esterilizarlos con un método no térmico. Las soluciones termolábiles pueden esterilizarse mediante filtración, la cuál se lleva en condiciones asépticas para que el filtrado no se contamine. Las emulsiones, suspensiones, coloides termolábiles pueden ser esterilizadas por radiación de rayos γ ó oxido de etileno (gas). Los sólidos secos como antibióticos y hormonales se utilizan métodos no térmicos con radiaciones ionizadas. El auditor verifica que exista un PNO de esterilización para el producto y pruebas de estabilidad de tal forma que se demuestre que los componentes de la formulación no se ven alterados por el método de esterilización, deben verificarse las pruebas de efectividad de la esterilización. ^(27 y 48)

Llenado. Verificar que esta operación se realice en condiciones asépticas, bajo un flujo laminar. Si el producto es líquido se hace a través de un dispositivo máquina llenadora cuenta, con un aparato para forzar repetidas veces el paso de un volumen medido por el orificio de un tubo de carga es de un diámetro de una aguja calibre 20 hasta un tubo de 1.2 cm de diámetro o más dependiendo de las características físicas del líquido. Para líquidos más viscosos y densos se usa una válvula de pistón deslizante. Para presentaciones sólidos estériles se les fracciona en los recipientes mediante pesadas individuales, si es un sólido es granular y fluye, existen máquinas llenadoras para sólidos. ^(27 y 48)

Sellado. El proceso de sellado se realiza inmediatamente después de haber llenado el recipiente para evitar contaminación. Muchas máquinas automatizadas cuentan con estos dos dispositivos de llenado e inmediatamente después sellan el envase. El auditor verifica que exista un PNO de llenado y sellado, estableciendo los tiempos límites de la preparación del producto, esterilización y llenado del producto. Deben existir registros de la hora de inicio y terminación de cada operación. ^(27 y 48)

Se muestra en el diagrama 11 (pag -96-) los puntos más importantes a inspeccionar y que el auditor debe seguir para los productos estériles.

9.10.5 Control analítico.

El auditor verifica que se realicen las pruebas de laboratorio para garantizar que el producto cumpla con las especificaciones, las pruebas mínimas para un producto estéril son: ⁽³⁾

- ✓ Prueba de irritabilidad (Oftálmicos).
- ✓ Prueba de esterilidad.
- ✓ Prueba de pirógenos.
- ✓ Prueba de hermeticidad.
- ✓ Prueba de variación de volumen.
- ✓ Verificación de partículas extrañas.
- ✓ pH.
- ✓ Identificación y cuantificación de los principios activos.
- ✓ Uniformidad.

La siguiente tabla muestra los documentos a inspeccionar que se solicitan durante la auditoria.

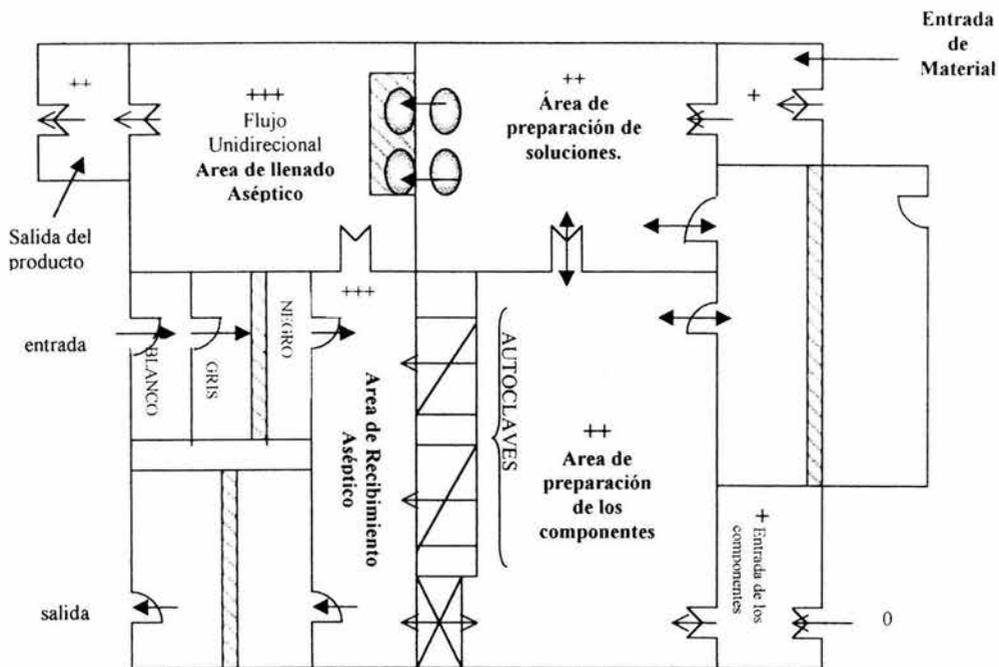
Tabla18. Documentos a solicitar durante la inspección de los productos estériles.

Punto de evaluación	Documento a solicitar
PERSONAL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Programas de capacitación y entrenamiento en los procesos estériles. ▪ PNO del ingreso y salida de las diferentes áreas de proceso estéril ▪ PNO de uso adecuado de la indumentaria. ▪ PNO de la esterilización de la indumentaria. ▪ Registros de los exámenes periódicos. ▪ PNO del tiempo límite de la utilización de la vestimenta y su esterilización.

Continuación de la tabla 19.

Punto de evaluación	Documento a solicitar
<p>INSTALACIONES</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verificar que se encuentren las áreas separadas y definidas ▪ Calificación del sistema del aire. ▪ Calificación de las áreas. ▪ Registro de las condiciones ambientales (temperatura, humedad, y flujo de aire) ▪ Monitoreo de partículas viables y no viables. ▪ Plano de distribución de las instalaciones. ▪ PNO de control de fallas del aire.
<p>EQUIPO</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protocolo y reporte de calificación de los equipos. ▪ PNO de calibración para cada uno de los instrumentos (Registro de calibración). ▪ PNO de manejo de los equipos. ▪ Bitácoras de uso de los instrumentos y equipos. ▪ PNO de mantenimiento. (Registro de mantenimiento). ▪ PNO de control de fallas. (Registros de control de fallas). ▪ PNO de esterilización y despirogenización de los equipos (Registro de la esterilización) ▪ Registro de las pruebas microbiológicas de la efectividad de la esterilización de los equipos.
<p>PROCESO DE MANUFACTURA DE LOS PRODUCTOS ESTÉRILES</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de la preparación para cada uno de los productos a fabricar especificando los pasos del proceso. ▪ PNO de esterilización de los materiales auxiliares y materiales de acondicionamiento. ▪ PNO de llenado y sellado. ▪ PNO de la limpieza y sanitización de los contenedores. ▪ Validación del proceso de llenado y sellado. ▪ Especificaciones de la materia prima, producto a granel, producto terminado y materiales de acondicionamiento. ▪ Desviaciones del proceso de producción. ▪ Orden de fabricación y acondicionamiento.

Diagrama 10. INSTALACIONES PARA LA FABRICACIÓN DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTÉRILES.



0
+ +15 pa
++ +30 Pa
+++ +45 Pa

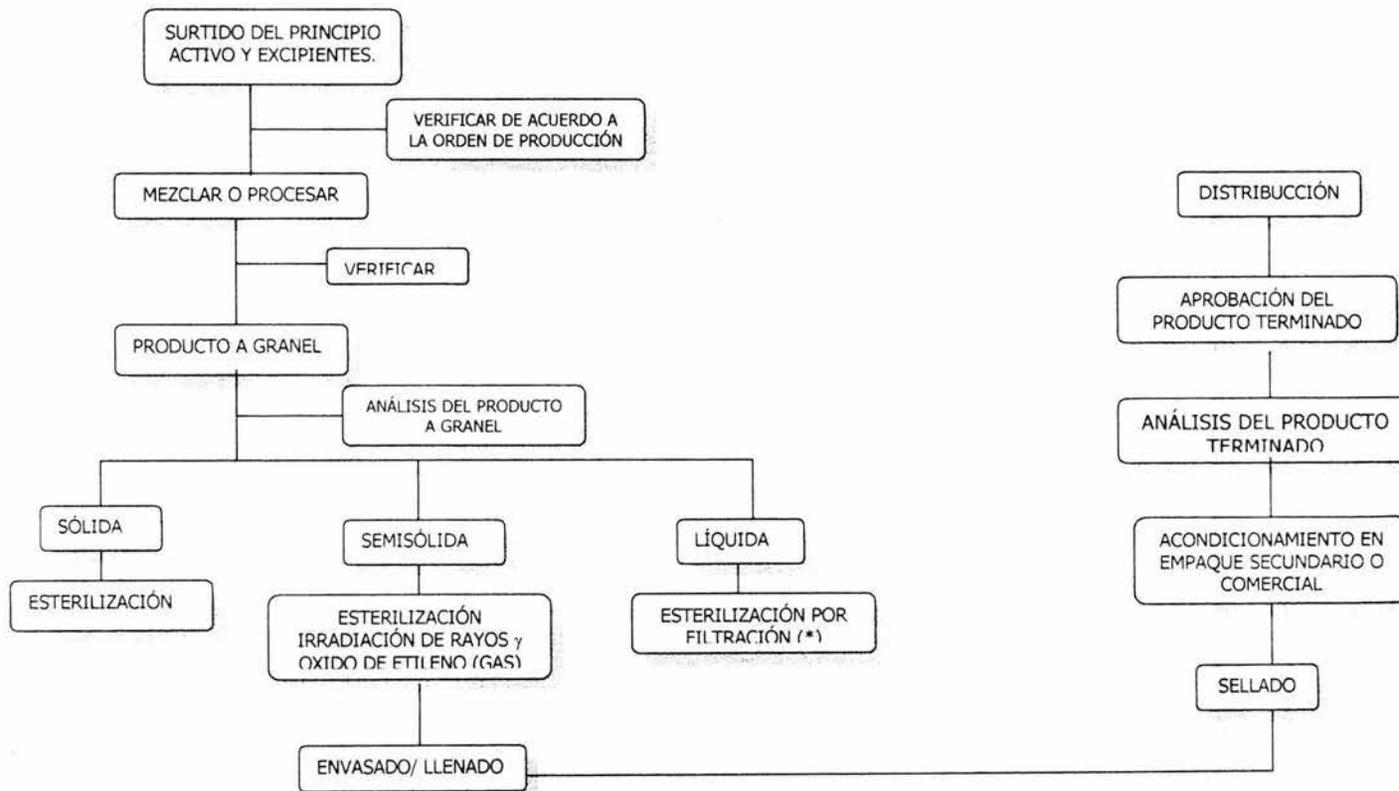
banca de
cambio de
ropa

movimiento de
personal

movimiento de
material

Paso a través del autoclave

DIAGRAMA II. PUNTOS AUDITAR EN LOS PROCESOS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS ESTÉRILES.



• Para producto no termolábiles se puede realizar una esterilización por autoclave después del envasado (esterilización terminal).

9.11. PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO.

El auditor verifica las operaciones de acondicionamiento se realizan de acuerdo a un procedimiento por escrito. Debe existir una orden de acondicionamiento para cada forma farmacéutica. Las operaciones de acondicionamiento se deben realizar en áreas físicamente separadas, solo se podrá acondicionar un lote y presentación de un producto a la vez para evitar confusiones. (4,15,27 y 36)

Debe existir una persona responsable de las operaciones de acondicionamiento, esta debe supervisar cada operación y documentar cada uno de los pasos, cualquier desviación será justificada y documentada en la orden de acondicionamiento. Antes de iniciar con las operaciones de acondicionamiento se supervisa que: (27 y 36)

- Las áreas, el equipo de empaque y etiquetado deben estar limpios y no deben existir materiales de las operaciones de acondicionamiento del lote anterior.
- Verificar que el producto a granel haya sido autorizado y aprobado para su acondicionamiento.
- La orden de acondicionamiento debe estar a la vista de todos.
- Verificar que en los envases primarios, secundarios y etiquetas aparezcan el número de lote y fecha de caducidad correspondiente al producto.
- El personal cuente con la indumentaria adecuada.

La orden de acondicionamiento debe contener las instrucciones escritas que señalen de manera clara y precisa cada una de las etapas del proceso de acondicionamiento que son: (27 y 48)

- Llenado, envasado o emblistado (la forma de dosificación en el envase primario).
- Sellado.
- Etiquetado.
- Empaque secundario.
- Empaque comercial.

También la orden de acondicionamiento debe tener los cálculos de los rendimientos obtenidos comparándolos con los teóricos. Se mantendrán muestras representativas del material de acondicionamiento. La orden debe contar con la siguiente información general. (27)

- Nombre del producto y número de lote
- Forma farmacéutica, concentración, rendimiento teórico, presentación, dosis y fecha de caducidad.
- Número de orden y fecha de emisión.
- Identificación de la persona que autoriza.
- Lista de materiales que intervienen en el etiquetado y empaque su cantidad y código o número de clave interna.
- Identificación de la persona que surtido los materiales.
- Instrucciones detalladas para el proceso de acondicionamiento.
- Resultados de la inspección encontradas antes del proceso de acondicionamiento.
- Mantener muestras del etiquetado.
- Resultados de las pruebas de inspección de acondicionamiento del rechazo o aceptación del producto terminado.
- Fecha y hora de inicio y terminación de cada proceso de acondicionamiento.
- Registro de rendimiento final, mermas y su justificación, en caso de que se rebasen los límites establecidos.

Las operaciones de llenado deberán estar VALIDADAS, si no es así debe existir registros de la consistencia del proceso. Las operaciones de sellado se realizan simultáneamente a las operaciones de llenado verificando la hermeticidad del cierre. ^(27 y 36)

El auditor verifica que las etiquetas contengan la información adecuada de acuerdo a la norma NOM-072-SSA1-1993. Si la forma de dosificación se envasa a diferentes volúmenes se deberán diferenciar adecuadamente por tamaño y forma o color de la etiqueta. Debe existir un PNO de material de acondicionamiento (etiquetas y empaques secundarios) que se han obsoletos para su destrucción. Las etiquetas devueltas se mantienen y guardan de una manera segura para prevenir mezclas y proporcionar identificación adecuada. ^(27 y 46)

Se almacena el producto terminado en condiciones adecuadas, considerando las condiciones de humedad relativa, temperatura indicadas en el marbete, hasta que control de calidad apruebe su liberación cumpliendo con los requisitos de documentación y certificación.

Si el producto fue rechazado debe existir un PNO que indique que el manejo y control del producto rechazado; éste debe encontrarse debidamente etiquetado en un área definida y separada físicamente, y verificar el destino final mediante un registro del producto rechazado, el cual especifica su destino (reproceso, destrucción ó confinamiento). La siguiente tabla muestra los puntos y documentos a inspeccionar en los procesos de acondicionamiento. ^(4, 27 y 36)

Tabla 29. Puntos a auditar en el proceso de acondicionamiento.

PUNTO DE EVALUACIÓN	DOCUMENTO A SOLICITAR
<p>OPERACIONES DE ACONDICIONAMIENTO</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Áreas físicamente separadas y específicas para las operaciones de acondicionamiento. ▪ Verificar y registrar de que el área y equipo se encuentren libres de remanentes del lote anterior. ▪ Orden de acondicionamiento para cada lote del producto. ▪ PNO's de las operaciones de acondicionamiento. <ol style="list-style-type: none"> 1. Acondicionamiento de empaque primario (llenado, envasado o emblistado). 2. Sellado. 3. Etiquetado. 4. Empaque secundario. 5. Empaque comercial. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Validación del proceso de llenado y sellado. ▪ Registro de las pruebas de las operaciones de acondicionamiento. ▪ PNO de limpieza y sanitización de los equipos de acondicionamiento. ▪ Registros de limpieza y sanitización de los equipos de acondicionamiento. ▪ PNO de la indumentaria adecuada del personal. ▪ Registros del rendimiento obtenido y comparación con el teórico. ▪ PNO de las etiquetas obsoletas para la disposición final.

AUDITORIAS DE PRODUCTO.

10.1 QUEJAS Y DEVOLUCIONES.

La empresa farmacéutica debe contar con un departamento de quejas, este departamento debe manejar adecuadamente las quejas por parte del cliente, debido a que se reduce el impacto negativo de la empresa como del producto. El cliente que consume un producto farmacéutico, observa los atributos físicos, como la forma, color, tamaño y apariencia de las diferentes formas farmacéuticas, pero a veces es difícil que el consumidor detecte la calidad del producto. De esta manera la empresa investiga la importancia de la queja y da un seguimiento a éstas que notifique que se ve afectada la calidad del producto, o se debe al mal manejo por parte del consumidor o distribuidor.

Existen diferentes tipos de quejas que son:

Médicas : Indican un daño a la salud, como efectos secundarios y nocivos no deseables que ocurren a dosis normales. Se clasifican en dos clases: ⁽²⁴⁾

Clase 1. Quejas medicas críticas (indican un daño a la salud tales como efectos secundarios y nocivos no deseable que ocurren a dosis normales).

Clase 2. Quejas médicas mayores (efectos secundarios que pueden presentarse como molestias).

Por defectos de calidad. Estás se clasifican en tres clases: ⁽²⁴⁾

Clase 1. Quejas por defectos críticos (son ocasionadas por defectos de los cuales hay altas probabilidades de que el uso o exposición al producto ponga en riesgo la salud o la vida del paciente).

Clase 2. Quejas por defectos de calidad mayores (son ocasionadas por defectos que afectan o reducen la actividad terapéutica del producto o no permiten su utilización).

Clase 3. Quejas por defectos de calidad menores (son ocasionadas por defectos que no afectan la actividad terapéutica del producto o su funcionalidad).

Quejas administrativas. Se clasifican en 2 clases: ⁽²⁴⁾

Clase I. Con impacto en leyes o normas sanitarias.

Clase 2. Sin impacto en leyes o normas sanitarias.

Las quejas recibidas en la empresa deben ser manejadas adecuadamente, para dar un seguimiento dependiendo del tipo de queja, el auditor debe verificar que existan los siguientes documentos:

Recepción de Quejas.

Todo el personal de la empresa debe conocer la existencia y funciones del departamento involucrado en el manejo de quejas.

El personal recibe la notificación mediante llamada telefónica, fax, correo electrónico, cualquier otro medio disponible. Está se debe registrar en el formato denominado "**Reporte de recepción de quejas**" y debe incluir como mínimo los siguientes datos: ^(4, 24 y 36)

- Persona física o moral que realiza la queja.
- Domicilio, teléfono, fax y ocupación de quien realiza la queja.
- Fecha, hora de recepción de la queja.
- Producto involucrado (forma farmacéutica, vía de administración, dosis, lote y fecha de caducidad).
- Motivo y forma en que adquirió el producto (receta, auto-medicación, obsequio), etc.
- Descripción detallada de la queja.
- Observaciones adicionales tales como actitud del cliente (enojado, asustado, molesto).
- Solicitar al cliente evidencia de la queja.
- Si el departamento de calidad no recibió la queja enviársela.

Registro de la queja.

El departamento de calidad debe registrar la queja en otro formato que es "**Reporte de investigación de quejas**", y se archiva. El reporte debe contener toda la información del reporte de recepción de quejas y adicionar la siguiente información: ⁽²⁴⁾

- Código del producto.
- Material de empaque.
- Fecha de fabricación y acondicionamiento.
- Actividad terapéutica.
- Analizar las posibles causas.
- Recopilar la información de todos los documentos que proporcione información importante.

Investigación de Quejas. Recopilar los siguientes documentos dependiendo del tipo de queja que se presente. ⁽²⁴⁾

Para quejas médicas.

- Reporte o certificado analítico del producto en sus diferentes etapas, es decir a granel, intermedio y terminado. Los resultados analíticos de las materias primas utilizadas y material de acondicionamiento.
- Documentación clínica del producto.
- Análisis de las muestras de retención.

Para quejas por defectos de calidad.

- Reporte o certificado analítico del producto en sus diferentes etapas, es decir a granel, intermedio y terminado. Los resultados analíticos de las materias primas utilizados y material de acondicionamiento.
- Muestras de retención.
- Hojas de verificación.
- Muestreos por tablas estadísticas.
- Reportes de auditorías internas y externas.
- Reportes de desarrollo del producto (caracterización, preformulación, formulación y escalamiento).
- Registros de validación.
- Reportes de control y erradicación de fauna nociva.
- Documentos oficiales.
- Otros reportes de quejas similares.
- Descripción detallada de la investigación. En el se anotan los datos obtenidos en cada actividad.
- Analizar las muestras de retención y las muestras proporcionas por el cliente.

Para quejas administrativas.

- Contrato y otros documentos relacionados con el cliente.
- Documentos sobre los que se hace la queja.
- Reporte o certificado analítico del producto en sus diferentes etapas.

El archivo de la queja debe contener los siguientes documentos.

- Expediente legal del producto.
- Expediente maestro del producto.
- Expediente de fabricación de lotes anteriores y posteriores.
- Reportes de desviación y control de cambios.
- Instigaciones de resultados fuera de especificaciones y fallas.

CIERRE DE INVESTIGACIÓN DE LA QUEJA. Terminada las investigaciones es necesario cumplir con los siguientes aspectos: ⁽²⁴⁾

- a) Confirmar o modificar la clasificación inicial de la queja.
- b) Establecer el origen o las causas de las desviaciones que generaron la queja.
- c) Definir las acciones correctivas y preventivas que aplican la queja.
- d) Definir las acciones externas a la empresa que se deben tomar y preparar la respuesta al cliente.
- e) Registrar toda esta información en el reporte de investigación de quejas.

Quejas No Procedentes. Es necesario verificar que el defecto o causa de la queja no fue por parte de la empresa sino por terceros, considerando los siguientes aspectos para no proceder como queja. ⁽²⁴⁾

- Si se determina que la queja es una falsificación no se considera como queja.
- Si se origina por problemas de almacenaje, manejo inadecuado del producto fuera de la empresa o un mal uso de este al no seguir las indicaciones en el marbete o emplearlo sin necesitarlo la compañía tampoco es responsable.
- Si la queja se origina por confusión del cliente la empresa no la considera como queja.
- La empresa no debe generar acciones correctivas ni preventivas pero se registran toda la evidencia.

Se debe generar un **expediente de la queja** el cual quedará conformado por: ⁽²⁴⁾

- a) El reporte de recepción de quejas.
- b) El reporte de investigación de quejas.
- c) Reporte de investigación de reacciones adversas (cuando aplique).

- d) Reporte o certificados analíticos de las muestras proporcionados por el cliente y de retención.
- e) Originales o copias oficiales de todos los documentos revisados y/o cualquier otra fuente de información.

Conservar el expediente de queja mínimo 5 años después de concluida la queja o un año después de la fecha de caducidad del producto.

Procedimiento Normalizado de Operación " Manejo y Control de Quejas".

Se verifica que los PNO's sean específicos que transfieren los principios establecidos para el manejo de quejas en instrucciones concretas, entendibles, fáciles de ejecutar y que abarquen: ^(24, 36 y 46)

- Procedimientos para la recepción y notificación de quejas.
- Procedimientos para la investigación y cierre de quejas.

En cada PNO debe considerarse:

- Las medidas que son tomadas, a quien notificarse y quien es responsable de cada función.
- Supervisión de todas las medidas tomadas.
- Elaboración del reporte de investigación de quejas.
- El reporte de resultados sobre pruebas del funcionamiento adecuado del sistema de manejo de quejas en intervalos apropiados.

El auditor verifica que existan estos documentos, y que las quejas fueron investigadas adecuadamente, así mismo que en todos los casos se haya dado al cliente una respuesta, clara y satisfactoria y que se tomaron las medidas adecuadas si el producto afecta la vida de quien consume.

DEVOLUCIONES.

Si por algún motivo el producto debe devolverse a la empresa, está debe contar con un almacén de productos devueltos, que se encuentre físicamente separado. El producto se debe manejar de acuerdo a procedimientos por escrito. Registrar en una bitácora las devoluciones realizadas. El producto se mantendrá en un status de: **"no disponible"** hasta previo aviso, el departamento de control de calidad debe inspeccionar o realizar re-análisis de acuerdo a procedimientos establecidos por escritos, los resultados de dicha inspección como las decisiones tomadas al respecto deben conservarse en registros. Este registro debe contener la siguiente información: ^(4,24,26 y 36)

- Número de lote.
- Cantidad devuelta.
- Nombre y localización de quien devuelve.
- Causa de la devolución.
- Evaluación de los productos devueltos.
- Destino final de los productos devueltos.

Los lotes rechazados, residuos o mermas de los productos elaborados, para su disposición final se deberán avisar a las autoridades correspondientes, se debe realizar de acuerdo a un procedimiento normalizado de operación en cual especifica si se inactiva, destruye, incineran o confinan. Deben existir registros de donde esta el material que no fue utilizado o de los lotes devueltos. ^(27 y 36)

El auditor debe verificar los puntos más importante para devoluciones y manejo de quejas solicitando los siguientes documentos, que se mencionan en la tabla 20 (pag 107)

Tabla 20. Documentos a verificar en el departamento de quejas y devoluciones:

PUNTO DE EVALUACIÓN	DOCUMENTO A SOLICITAR
<p>MANEJO Y CONTROL DE QUEJAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reporte de recepción de quejas. ▪ Reporte de investigación de quejas. ▪ PNO de manejo y control de quejas. ▪ Reporte o certificados analíticos de las muestras proporcionados por el cliente y de retención. ▪ Originales o copias oficiales de todos los documentos revisados y/o cualquier otra fuente de información.
<p>DEVOLUCIONES</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNO de devolución del producto ▪ PNO de la disposición final del producto. ▪ Registro de las devoluciones. ▪ PNO de disposición final o destrucción de lotes o residuos ▪ Registro de la disposición final.

10.2 DISTRIBUCIÓN

El producto terminado después de que cumplió con todas las especificaciones y el Departamento de Calidad lo aprobó para ser distribuido para su comercialización deben cumplir con los siguientes documentos. ^(4,27 y 36)

- Documentación completa de los procesos de fabricación y acondicionamiento.
- Certificación analítico con resultados dentro los límites de aceptación.
- Cumplir con las disposiciones sanitarias vigentes.

Los medicamentos deben ser transportados de forma que no se altere la calidad del producto; el auditor debe verificar que se cumplan con las condiciones necesarias para su transportación. La distribución se realiza de acuerdo a un PNO, él cual establece una política de primeras entradas y primeras salidas, todo producto que salga de las instalaciones se debe registrar en una bitácora para su rastreo con la siguiente información: ^(27,36 y 46)

- Nombre del producto.
- Lote.
- Forma farmacéutica.
- Presentación.
- Identificación del cliente o distribuidor.
- Fecha de envío y recibo.
- Cantidad distribuida.

Los transportes utilizados deben tener las condiciones necesarias para la protección del producto contar con los siguientes dispositivos: cámara de refrigeración si es necesario, control de temperatura, humedad, etc. Es importante que se tengan registros de la temperatura. Al transporte se le da mantenimiento y limpieza periódicamente de acuerdo a un PNO. El operador del transporte debe estar debidamente capacitado en medidas de contingencia ante eventualidades y accidentes; debe conocer la ruta de entrega. ^(27 y 36)

La siguiente tabla 21 (pag -109-) muestra los documentos que debe solicitar el auditor durante su visita para verificar la distribución de los medicamentos sí es la adecuada.

Tabla 21. Puntos a verificar de distribución del producto para su comercialización.

PUNTO DE EVALUACIÓN.	DOCUMENTO A SOLICITAR.
DISTRIBUCIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO.	<ul style="list-style-type: none">▪ PNO de distribución.▪ Registro de distribución.▪ PNO de mantenimiento y limpieza del transporte.▪ Registro de mantenimiento y limpieza del transporte.▪ Registros de temperatura y humedad relativa de la unidad que transporta el producto terminado.▪ Calificación del operador de la unidad

11. CONCLUSIONES.

En este trabajo se realizó una recopilación y depuración de la información sobre **AUDITORÍAS TÉCNICAS**, destacando los puntos más importantes a auditar en los sistemas críticos, procesos y producto, éstas son parte importante del sistema de calidad para asegurar la confiabilidad de los productos farmacéuticos. La revisión de los diferentes procesos y sistemas se realiza visual y documentalmente.

Existen diferentes fuentes de información de las auditorías pero ninguna enfocada a la industria farmacéutica, se hizo una recopilación de la información de la fabricación de medicamentos desde la adquisición de materiales primas, materias de acondicionamiento y demás insumos hasta el producto terminado, generando una fuente general de la producción de los medicamentos y los puntos críticos que pueden afectar durante el proceso y que es importante verificar durante una inspección.

La falta de revisión de un sistema cualquiera que sea, traería como consecuencia errores en la producción y por lo tanto en la calidad del producto, y pérdidas económicas para la compañía ya que se generan re-procesos que consumen horas hombre y materiales y lo más importante se arriesga la salud. Por lo anterior es importante resaltar que:

Una auditoría tiene una duración promedio de dos a tres días dependiendo del objetivo y el alcance, durante su realización, el auditor se basa en la observación y evidencias documentales que garantizan que se cumplen con las buenas prácticas de fabricación; este trabajo menciona los puntos de evaluación y los documentos mas importantes a verificar. Dichos documentos son una fuente de evidencia de que se cumple con las buenas prácticas de fabricación, estos pueden ser PNO, registros, orden de fabricación, certificados analíticos, metodologías, protocolos de validación, etc., lo cual debe considerarse lo siguiente:

- ♦ Los registros deben establecerse y mantenerse para proporcionar evidencia de las diferentes operaciones. Realizar un procedimiento documentado para definir los controles necesarios para la identificación, el almacenamiento, la protección, la recuperación, el tiempo de retención y la disposición de los registros.

- ♦ Para un PNO es necesario que cumpla con los siguientes requisitos.
 - a) Aprobar los documentos en cuanto a su adecuación antes de su emisión.
 - b) Revisar y actualizar los PNO cuando sea necesario y aprobarlos nuevamente.
 - c) Asegurarse de que se identifican los cambios y el estado de revisión actual de los documentos.
 - d) Asegurarse de que los documentos permanecen legibles y fácilmente identificables.
 - e) Asegurarse de que se identifican los documentos y se controla su distribución.
 - f) Prevenir el uso y disposición final de los documentos obsoletos, y aplicarles una identificación adecuada en el caso de que se mantenga por cualquier razón.

Los documentos son un punto importante a destacar en las auditorías debido a que el auditor no tiene el tiempo necesario para verificar todo un proceso de producción farmacéutico y parte de la evidencia es a través de la documentación, por lo que es necesario que se mantenga de manera clara, ordenada, identificable y disponible.

La revisión a los sistemas críticos: agua y aire, para cualquier proceso de fabricación, verifica que las condiciones son las adecuadas a las especificaciones requeridas para la forma farmacéutica a fabricar. Estas especificaciones son las de instalación, equipo, sistema operacional, limpieza ó sanitización, mantenimiento y un buen control de incidencias de fallas. Es importante destacar las pruebas periódicas fisicoquímicas y microbiológicas que se realizan para determinar el funcionamiento de los sistemas críticos.

Para los diferentes procesos lo más importante a auditar son las condiciones de las instalaciones apropiadas para la fabricación de los medicamentos para que no exista ningún tipo de contaminación o confusión de los productos, el equipo debe ser el adecuado al tamaño y cantidad de lote a fabricar, el personal debidamente capacitado para desempeñar sus funciones, la limpieza ó sanitización de las áreas y equipos deben ser óptimas para que no exista producto del lote anterior, residuos del agente de limpieza o bien una contaminación microbiológica. Las pruebas analíticas y microbiológicas que se realizan al producto a granel y terminado deben hacerse en un laboratorio que cuente con las condiciones de instalaciones y equipo para determinar la calidad del producto. También es necesario que exista validación de los procesos, métodos analíticos, equipos, sistemas críticos, etc y si no es así que cuenten con registros de que los resultados estén dentro de sus especificaciones. Si se cuenta con la validación la documentación debe estar en orden, disponible y completa de acuerdo al protocolo de validación.

Los hallazgos físicos detectados durante los recorridos a las instalaciones proporcionan información básica, evidente y objetiva del cumplimiento de las BPF, BPL, BPA y demás disposiciones regulatorias en la fabricación y distribución de medicamentos que emite SSA.

La auditoria es importante realizarla para determinar un buen funcionamiento del establecimiento y es una herramienta útil para:

- Verificar que cualquier actividad es realizada en una forma sistemática y existe evidencia objetiva de la consistencia.
- Verificar que se resuelvan todos los casos en los cuales no se cumplen con las especificaciones a través de una auditorías de seguimiento.
- Asegurar que los métodos establecidos de trabajo sean los adecuados.
- Determinar e informar de las principales causas de las no conformidades para realizar acciones correctivas y preventivas necesarias.

Un Grupo Auditor está constituido por un Auditor Líder y Auditores, estas personas son capacitadas, entrenadas con ciertas características y habilidades para ser auditores aparte de conocer las normas y guías que se establecen para la industria farmacéutica.

Las auditorías constan de cuatro fases secuenciales que son: Fase de Preparación, Ejecución, Información y Cierre, se explica ampliamente cada una de las fases y se les informa que es todo un proceso de forma continua mencionando cada uno de los pasos a seguir durante su realización. Este trabajo es un punto de partida para aquéllos que requieran información de como realizar una auditoría, en el cual se les da a conocer un formato de un plan de auditoría y reporte que servir como una guía.

ANEXO I

REGISTROS DE CERTIFICACION DE AUDITORES DE CALIDAD.

NOMBRE _____ FECHA _____
 COMPAÑÍA _____
 POSICIÓN _____ DEPTO: _____

1. EDUCACION.

NIVEL ACADÉMICO	CARRERA TÉCNICA	LICENCIATURA		ESPECIALIZACIÓN MAESTRÍA EN CALIDAD	PUNTAJE MÁXIMO 4 PUNTOS
		Administración	Técnica		
Puntaje	1	2	3	4	

II. CURSOS DE CAPACITACION EN AUDITORIAS.

Título del curso y duración eh horas (Un punto por cada ocho horas)

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Puntaje máximo 5 puntos

III. EXPERIENCIA.

En áreas de Calidad, Producción, Desarrollo, Ingeniería, Compras y otra.
 Un Punto/año

Máximo 5 puntos

IV. ENTRENAMIENTO (Tipo de auditoría, Auditado y Fecha).

2 Puntos por Auditoría como Auditor/Observador.

3 Puntos por Auditoría como Líder Auditor.

Máximo 5 Puntos

1. _____
2. _____

V. EVALUACION Y DESEMPEÑO.

	MALO (0 PUNTOS)	REGULAR (1 PUNTO)	BUENO (2 PUNTOS)
PLANEACION			
DESARROLLO			
A. Uso de preguntas			
B. No conflictivo			
C. Búsqueda de evidencia.			
REPORTE			

VI. EVALUACION FINAL.

REQUISITOS	PUNTO	PUNTAJE
Educación	4	
Capacitación	5	
Experiencia	5	
Entrenamiento	5	
Desempeño	10	
Total	29	

NOTA:

1. Para calificar debe alcanzar puntuación en todos los requisitos.
2. Para la puntuación se consideran las realizada como auditor líder y auditor.
3. Si un auditor tiene menos de 15 puntos, deberá continuar en entrenamiento.
4. Un auditor con una puntuación entre 15 y 22 puntos se considera auditor entrenado.
5. Un auditor con una puntuación mayor a 22 puntos puede ser considerado para auditor líder.

ANEXO II.

PROCESO DE CERTIFICACION DE AUDITORES.

Forma de Documentación de Auditorías.

NOMBRE: _____
COMPAÑÍA DE LA AUDITORIA: _____
FECHA DE LA AUDITORIA. _____

Breve descripción del tipo de proceso/producto auditado: _____

AUDITOR CERTIFICADO ACOMPAÑANTE:

Esta Auditoría le sirve al interesado cómo:

_____ Auditoría de Observación.
_____ Auditoría de Liderazgo.

Esta forma deberá entregarla al Comité Certificador.

ANEXO III

PROCESOS DE CERTIFICACIÓN DE AUDITORES.

FORMA DE EVALUACION DEL LIDER AUDITOR.

NOMBRE DEL LIDER AUDITOR: _____

NOMBRE DE LA COMPAÑÍA AUDITADA: _____

FECHA DE LA AUDITORIA. _____

ENCUESTA DE CALIFICACION PAR A AUDITOR EN ENTRENAMIENTO.

Por favor conteste las siguientes preguntas en base a lo que usted observó de su entrenado durante la auditoría de liderazgo.

1. ¿El interesado preparó la auditoría? Por ejemplo ¿Preparó una lista de verificación revisó el historial de calidad del auditado, revisó reportes anteriores de auditorías al auditado?

_____ Satisfactorio.
_____ No Satisfactorio.

2. ¿Cómo líder auditor, inició la auditoría con una junta de apertura discutiendo el propósito, agenda y duración de la auditoría?

_____ Satisfactorio.
_____ No Satisfactorio.

3. ¿Cubrió todos los puntos de la lista de verificación?

_____ Satisfactorio.
_____ No Satisfactorio.

Comentarios. _____

4. ¿Hizo todas las preguntas de una manera clara, concisa y evitando confrontaciones?

_____ Satisfactorio.
_____ No Satisfactorio.

Comentarios _____

5. ¿Fue capaz de identificar áreas con problemas y fueron éstos reportados?

Satisfactorio
 No Satisfactorio.

Comentarios. _____

6. ¿ Utilizó uniformación objetiva para soportar sus observaciones?

Satisfactorio.
 No satisfactorio.

Comentarios. _____

7. ¿Se comportó de una manera profesional?

Satisfactorio.
 No satisfactorio.

Comentarios. _____

8. ¿Fue lo suficientemente específico y profundo en todas las áreas auditadas?.

Satisfactorio.
 No satisfactorio.

Comentarios. _____

9. ¿ Preparó y distribuyó una copia escrita de todas las observaciones (borrador) en la junta de cierre?

Satisfactorio.
 No satisfactorio.

Comentarios. _____

10. ¿ Presentó todos los hallazgos u observaciones de una manera profesional?

Satisfactorio.
 No satisfactorio.

Comentarios. _____

11. ¿Preparó el reporte final?

Satisfactorio.

No satisfactorio.

Comentarios: _____

12. ¿ En forma general, cómo considera usted esta auditoría en donde el aspirante participó cómo líder en forma general?

Satisfactorio.

No satisfactorio.

Satisfactorio.

No satisfactorio.

Comentarios: _____

13. ¿Cómo considera usted al aspirante?

Calificado.

No Calificado.

Satisfactorio.

No satisfactorio.

Comentarios: _____

Nombre y firma del auditor Certificado.

FECHA: _____

ANEXO IV.
LISTAS DE VERIFICACIÓN.

3. Instalaciones.		(3)	(2)	Calificación			(1)	(0)	N/A
2. Control de producción de productos estériles.		(3)	(2)	Calificación			(1)	(0)	N/A
AUDITORIA DE SISTEMAS CRITICOS.								PAGINA 1/6	
1. Tema a verificar.		Calificación							
		(3)	(2)	(1)	(0)	N/A			
Referencia	Preguntas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	1.1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	1.2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	1.3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	1.4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Observaciones									
Auditado por: _____									
Fecha: _____									

RESULTADOS DE LA AUDITORÍA

Calificación.

Excelentes = 3.

Adecuados = 2.

Pobres = 1.

No satisfactorios = 0

N/A = No Aplica.

Número de puntos excelentes ().

Número de puntos adecuados ().

Número de puntos pobres. ().

Número de puntos satisfactorios ().

Total. ().

ANEXO V.
PLAN DE AUDITORIA.

EMPRESA.	
DOMICILIO Y No. TELEFONICO.	
REPRESENTANTE DE LA EMPRESA.	Fecha de la Auditoría.
Tipo de auditoria	Normas de referencia.
Grupo Auditor.	(Auditor en entrenamiento).
Idioma	Hora estimada de inicio Hora estimada de término
Documentos de referencia.	

Alcance de la auditoría. _____

Confidencialidad: _____

PROGRAMA DE ACTIVIDADES.

FECHA	DURACIÓN	ACTIVIDADES A DESARROLLAR.	AUDITOR.	PERSONA O ÁREA AUDITADA

Observaciones: _____

Fecha de presentación del informe: _____

ANEXO VI.

INFORME DE AUDITORIA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACION PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

Nombre de la empresa.	
Dirección de la empresa.	
Fecha de evaluación	Fecha del informe.
Objetivo de la visita.	
Documentos de Referencias	
Personal de la empresa contactado durante la visita	
Grupo auditor.	
Nombre y Firma:	Nombre y Firma
Representante de la empresa.	

Observaciones y Hallazgos.
Instalaciones.
Personal
Equipo.
Limpieza de las áreas y equipos.
Control de fabricación (General)
Productos sólidos.
Productos líquidos y semisólidos.
Productos Estériles.
Validación

Observaciones y Hallazgos.
Acondicionamiento.
Laboratorio analítico
Quejas y Devoluciones
Distribución.
Acciones correctivas.
Conclusiones.

12. GLOSARIO.

Acción correctiva. Acción tomada para eliminar de raíz las causas y síntomas de una desviación no deseada existente o incumplimiento a, fin de evitar recurrencia.

Acondicionamiento. Todas las operaciones incluyendo el etiqueta para envasar y empacar el producto a granel hasta llegar a la presentación de producto terminado.

Auditado. La organización que es verificada o revisada.

Auditor. Persona con la competencia para llevar a cabo una auditoria.

Auditoría. Evaluación planeada, independiente y documentada, con el propósito de determinar el cumplimiento con estándares establecidos.

Auditoría de Seguimiento. Auditoria a través de la cual se verifica que ciertas acciones correctivas han sido cumplidas tal y cómo fueron programadas y determina que la acción ha sido efectiva en prevenir o minimizar la recurrencia.

Auditor Certificado. Persona reconocida que ha evidenciado tener la educación y experiencia necesaria para conducir auditorías de calidad.

Calidad. Grado en el que un conjunto de característica inherentes cumple con los requisitos.

Calibración. Comparación de dos instrumentos o equipos de medición, uno de los cuales es una estándar de exactitud conocida y rastreadable contra los estándares oficiales nacionales, para detectar, reportar o eliminar por medio de ajuste, cualquier discrepancia en la exactitud del equipo de medición.

Control de Calidad. Técnica operativas y actividades que son llevada a cabo para cumplir con los requisitos de calidad.

Conformidad. Cumplimiento de un requisito.

Criterios de Aceptación. Es el nivel de calidad deseado que se fija con el objetivo de aceptar o rechazar un producto.

Desviación. Incumplimiento de una característica respecto a los requisitos establecidos para productos, servicios o procesos.

Equipo Auditor. Grupo de uno o más auditores que llevan a cabo una auditoría.

Equipo. Se consideran como equipos todos aquellos aparatos que son necesarios para llevar a cabo los procesos de manufactura o analíticos, pero que no proporcionan resultados cuantitativos para los mismos, como lo son autoclaves, los hornos, estufas, campanas de extracción de gases, flujo laminar, etc.

Especificación. Documento que describe los requisitos con los que el producto o servicio debe cumplir.

Evaluación. Determinación de la significancia importancia o valor de algo. El acto de examinar un proceso o un grupo contra un estándar emitir ciertas conclusiones como resultado.

Fabricación. Es la realización de todas las etapas de conversión para llevar a cabo la producción control de calidad, acondicionamiento, liberación y almacenaje.

Hallazgos. Una conclusión de importancia basada en la observación.

Inspección. Evaluación de la conformidad por medio de observación y dictamen, acompañada cuando sea apropiado por medio medición, ensayo/prueba o comparación con patrones.

Instrumento. Se consideran instrumentos todos aquellos aparatos que se utilizan en los diferentes métodos analíticos que proporcionan resultados cuantitativos (medibles), como por ejemplo los espectrofotómetros, acúmetros, HPLC, etc

No conformidad. Incumplimiento de un requisito.

Observación. Un artículo de evidencia objetiva encontrado durante una actividad.

Proceso. Conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman elementos de entrada en resultados.

Procedimiento. Descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa e indirectamente con la fabricación de un producto.

Procedimiento Normalizado de Operación (PNO). Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar de manera reproducible una operación

Producto. Es el resultado de un proceso específico.

Producto a granel. Producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que es sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.

Producto intermedio. Material parcialmente procesado que es sometido a etapas posteriores de producción antes de ser sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.

Producto intermedio. Medicamento en su presentación final.

Producto Terminado. Es la materia, material de acondicionamiento y granel en su presentación final que se encuentra listo para su conservación, almacenamiento, distribución y venta cuando ya ha sido aprobado.

Proveedor. Persona u organización que suministra o otra un producto o un servicio.

Revalidación. Repetición de la validación del proceso o método de una porción específica de este.

Sistema de gestión de la calidad. Sistema para establecer la política y los objetivos y para lograr dichos objetivos, para dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad.

Trazabilidad. Capacidad para seguir la historia, aplicación o localización de todo aquello que esta bajo consideración.

Validación. Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidos.

Verificación. Confirmar mediante la aportación de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos especificados.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Arter Dennis R., **Auditorias de calidad para mejorar su comportamiento**, Díaz Santos, S.A, Madrid España, 1993, pp 1-5; 21-87.
2. Carleton Frederick J. y James P. Agalloco, **Validation of Pharmaceutical Processes Sterile Products**, 2da Edición, Editorial Marcel Dekker, Inc, New York, 1999, pp 207-233; 125-150.
3. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**, 7ª Edición, Secretaria de Salud, México, 2000, pp 1025 – 1035 y 449-455.
4. FDA, **21 Code of Federal Regulations Parts 210 and 211**.
Part 210 Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, processing, packing or holding of Drugs.
Part 211 Current Good Manufacturing Practice for finished Pharmaceuticals.
5. FDA, **Guide to Inspections of Dosage Form Drug Mnaufactures** GCMPs, 1993.
6. FDA, **Guide to Inspection of High Purity Water Systems**, 1993.
7. FDA, **Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories**, 1993.
8. FDA, **Guide to Inspections of Oral Solid Dosage Forms Pre/Post Approval Issues for Development and Validation**. 1994.
9. FDA, **Guide to Inspections of Oral Solutions and Suspensions**. 1994
10. FDA, **Guide to Inspection of Production Chemistry Pharmaceutical in Granel**. 1992
11. FDA, **Guide to Inspections of Topical Drug Products**. 1994
12. FDA, **Guide to Inspections of Sterile Drug Substance Manufacturers**. 1994
13. FDA, **Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes**. 1993
14. FDA, **Guideline on General Principles of Process Validation**, 1993.

15. FDA, CDER, CBER, **Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drug and Biologics, Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation**, 1999.
16. FDA, **Guía para Inspecciones de Laboratorios de Control de Calidad Farmacéutica**, Material recopilado por la asociación Farmacéutica Mexicana, 1993.
17. FDA, **Guía para los Procedimientos de Industria Analítica y Química de Validación de Métodos, Fabricación y Documentación**, 1993.
18. FDA, **Good Manufacturing Practice Guide por Active Pharmaceutical ingredients**, ICH, 2000.
19. FDA. **Mamography Quality Standards ACT (MQSA) Auditors Guide**.
20. Federal Estándar 209E **"Airbone Particulate Cleanliness Classes in Cleanrooms and Clean Zones"** Institute of Environmental Sciences Approved by the U.S General Services Administration.
21. Folgar Oscar Francisco, **ISO 9000**, Editorial Macchi, Buenos Aires, 1996, pp 285-317.
22. Graham Bunn, **Apocket Guide to auditing Pharmaceutical Water System**, GMP, Audit Astrazenera.
23. Guía de Buenas Practicas de Fabricación **"Procesos de limpieza y su Validación en Áreas de Fabricación"**, CIPAM, México, D.F 1999.
24. Guía de Buenas Practicas de Fabricación **"Manejo de Quejas en la Industria Químico-Farmacéutica"**, CIPAM, México, D.F 1999.
25. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación **"Guía de Procedimientos Adecuados de Laboratorio Analítico"** CIPAM, México, D.F, 1989.
26. Guía de Buenas Prácticas **"Auditorias Técnicas en la Industria Farmacéutica"** CIPAM, México, D.F, 1997.
27. **Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica**, CIPAM, México, D.F, 1989.

28. OECD, Primera Parte: Lineamientos revisados para los procedimientos de verificación de la conformidad con las buenas prácticas de laboratorio. 1995.
29. OECD, Segunda Parte: Decisión- Recomendación del Consejo acerca de la Conformidad con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio, 1989.
30. Michael J. Groves. **Parenteral Technology Manual**, 2da edición, Interpharm Press, 1989, pp 17-29, 186-191.
31. Norma Mexicana, **NMX-CC-9001-1MNC-2000** "Sistema de gestión de calidad – Requisitos", pp 7-23.
32. Norma Mexicana, **NMX-CC-019-1997-1MNC** "Administración de la calidad – Directrices para planes de calidad", pp 7-10.
33. Norma Mexicana, **NMX-CC-9000-1MNC-2000** "Sistema de gestión de calidad - Fundamentos y Vocabulario", pp 13-15, 19, 23-26.
34. Norma Oficial Mexicana, **NMX-CC-007/1-1993-SCFI** "Directrices para auditar sistemas de calidad – Parte 1- Auditorías".
35. Norma Oficial Mexicana, **NMX-CC-007/1-1993-SCFI** "Directrices para auditar sistemas de calidad – Parte 2 – Administración del programa de auditorías.
36. Norma Oficial Mexicana, **NOM-059-SSA1-1993**, "Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria química Farmacéutica dedicados a la fabricación de Medicamentos".
37. Norma Oficial Mexicana, **NOM-072-SSA1-1993**. Etiquetado de Medicamentos.
38. Norma Oficial Mexicana, **NOM-073-SSA1-1993**. Estabilidad de Medicamentos.
39. Norma Oficial Mexicana, **NOM-176-SSA1-1998**, "Requisitos mínimos para los proveedores de Fármacos para la elaboración de medicamentos".
40. Norma Oficial Mexicana, **NOM-164-SSA1-1998**, Buenas practicas de fabricación para fármacos.

-
41. Petyer Jackson y David Ashton, **ISO 9000 Implementar la calidad de clase mundial**, Editorial Limusa, S.A de C.V, México, 1998, pp 206-217.
 42. Proceso Homologado de Validación y Certificación de Proveedores de la Industria Farmacéutica, 1998.
 43. Remington's, **Pharmaceutical Sciences**, 17 edición, Marck Publishing Copmany, Pennsylvania, 1985, pp 1518-1541.
 44. Rother Brian, **ISO 9000**, 7ª edición, Editorial Panoamericana, pp 105-121.
 45. Sandholm Lennart, **Control Total Calidad**, Editorial Trillas, México, D.F, 1995, pp 153-168.
 46. Sidney H. Willig y Murray M. Tuckerman, **Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals**, Volumen 16, 2da edición, Nueva York 1992, pp 15-43,73-82 y137-142.
 47. Tabla Guevara Guillermo, **Guía para implantar la norma ISO 9000**, Mc, Graw Hill, México, D.F, 1998, pp 281-304.
 48. Wayne P. Olson y Michael J. Groves. **Aseptica Pharmaceutical Manufacturing**, 2da Edición, Interpharm Press, 2000, pp. 151-180.
 49. Wiley & Sons John, **Cleanroom Desig**, Editorial W.Whyte, New York, 1995, pp 57-79.