

00553



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

USO DE LOS MAPAS DE PROCESO COMO
HERRAMIENTA DE CALIDAD PARA
ALCANZAR EL CUMPLIMIENTO DE BUENAS
PRACTICAS DE FABRICACION BAJO UN
ENFOQUE SISTÉMICO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MAESTRO EN INGENIERIA DE SISTEMAS
P R E S E N T A :
QFB IVÁN ALEJANDRO FRANCO MORALES



MÉXICO, D.F.

2005

m347509
1



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: FRANCO MORALES

IVÁN ALEJANDRO

FECHA: 02/SEP/05

FIRMA: _____

JURADO ASIGNADO

- Presiente:** Dra. Helgi Jung Cook
- Vocal:** Dr. José Sámano castillo
- Secretario:** M. en C. Vicente Hernandez Abad
- Primer suplente:** M. en C. Rocío Cassaigne Hernández
- Segundo Suplente:** M. en C. Ma. De los Ángeles Olvera Treviño

Sitio donde se desarrollo el trabajo:

Facultad de Química, UNAM

Tutor

M.en F. Ma del Socorro Alpizar Ramos

Sustentante:

QFB Iván A. Franco Morales

Agradecimientos:

Quiero agradecer a Dios por haberme regalado la existencia y ponerme a jugar en esta esfera azul llamada tierra y acompañarme siempre en todos y cada uno de los momentos en esta vida.

A la UNAM por ser mi casa, y formarme profesionalmente.

A la Facultad de Química UNAM, y a la D.G.E.P. por el apoyo económico recibido

A mis padres Amalia y Alejandro por haberme cuidado en una familia feliz, y por darme el precioso regalo de su amor y de la educación y sobre todo por alentarme y darme el ejemplo de que la adversidad es solo un reto, que se puede superar si tienes quién este a tu lado, es especial a ti mami, que cada día te admiro y te quiero más. Y a mi papá Alejandro por su nobleza y espíritu.

A mi hermana Elideth a quién quiero con todo el corazón y que me impulsa para seguir adelante y me enseña nuevas cosas cada día.

A un ser extraordinario a quién nunca podré agradecer todas su enseñanzas, y el ser el modelo perfecto de: profesora, universitaria, ciudadana, mexicana, amiga e hija: M. en F. Ma. Del Socoro Alpizar Ramos. Sé que no hay palabras ni forma de agradecer todo lo que ha hecho por mí, gracias también por dejarme conocer una familia ejemplar y felicidades por tener una mamá grandiosa.

Quiero agradecer muy especialmente a los miembros del H. Jurado por sus valiosos comentarios a este trabajo que fueron fundamentales para enriquecerlo y conformarlo.

Dicen que los amigos son los hermanos que el corazón elige. Así que, quiero agradecer a mis "hermanos": Nelly, Gibrán, Nohemí y Poncho seguir conmigo a pesar del tiempo.

Mónica, "osita" eres una parte fundamental en mi vida, si hay alguien que siempre ha estado conmigo y estará eres tú. Gracias por tus contribuciones a este trabajo, pero sobre todo por las que haz hecho en mi alma y corazón. *Petite* me entiende lo que digo. Gracias por no soltarme de la mano nunca, y por enseñarme que sólo hay una vida.

En el trabajo, es difícil encontrar amigos pero yo fui muy afortunado al conocer experiencias y personajes vivientes a quienes agradezco y quiero entrañablemente como: Rosita, que es mi "segunda madre", gracias por todo lo que me haz enseñado y sobre todo por ayudarme a entender muchas cosas de la vida, y que lo importante es ser feliz. A Magda, quién es mi conciencia, amiga y despertador, no hay como agradecerte todo lo me haz enseñado.

A mis niñas queridas: Valeria, mi psicóloga particular, amiga, comadre y hermana, sabes cuanto te quiero y cuánto te admiro, gracias por estar conmigo en esos momentos importantes y difíciles. A Marú, ejemplo perfecto de feminidad y dureza, te quiero muchísimo *Show white*. A mi "Monforta", *obvio* que no puedo dejar de agradecerte las risas e inolvidables instantes juntos.

También a mi padawan Lorena, gracias por ser tan valiente y permitirme trabajar contigo. A la *petite Iran* con quién compartí muchas kilo-calorías. Por último a "Verito", eres muy especial para mí y te quiero enormemente, gracias por compartir tantos recuerdos.

ÍNDICE

I.	ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	5
II.	RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS.....	6
III.	ABSTRACT.....	7
1.	OBJETIVOS.....	9
2.	HIPÓTESIS.....	10
3.	INTRODUCCIÓN.....	11
4.	MARCO TEÓRICO.....	13
4.1.	SISTEMAS.....	13
4.2.	EL ENFOQUE DE SISTEMAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	14
5.	IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA.....	21
5.1.	FASE I. INICIO DEL PROGRAMA.....	22
5.2.	FASE II. IDENTIFICACIÓN DE LOS COMPONENTES CRÍTICOS DE LOS SISTEMAS.....	24
5.3.	FASE III. MAPEO DE LOS PROCESOS.....	25
5.3.1.	Identificación de Lagunas.....	31
5.4.	FASE IV. ANÁLISIS DE LAGUNAS.....	34
5.4.1	Clasificación de lagunas.....	34
5.5.	FASE V. ACCIONES CORRECTIVAS.....	37
5.6.	FASE VI. MANTENIMIENTO.....	39
5.6.1	Mantenimiento del Programa ACS.....	40
6.	APLICACIÓN.....	42
6.1.	RESULTADOS DEL SUBSISTEMA "MANEJO DE NO CONFORMIDADES".....	48
6.1.1	Fase I.....	49
6.1.2	Fase II.....	49
6.1.3	Fase III.....	51
6.1.4	Fase IV.....	52
6.1.4	Fase V.....	54
6.1.3	Fase VI.....	54
7.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	55
8.	CONCLUSIONES.....	58
9.	ANEXOS.....	59
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	71

I. Abreviaturas y acrónimos

ACS	Administración de la Calidad por Sistemas
BPF's	Buenas Prácticas de Fabricación
CDER	Center for Drug Evaluation and Research (Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos)
CFR	Code of Federal Regulations (Código de Regulaciones Federales)
CIPAM	Comité Interinstitucional de las Buenas Prácticas de Fabricación
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
HVAC	Heating, Ventilation & Air Conditioning (Aire Acondicionado)
MMD	Millones de Dólares
ORA	Office of Regulatory Affairs (Oficina de Asuntos Regulatorios)
SSA	Secretaría de Salud

II. Relación de tablas y figuras

Índice de Figuras

Figura 1 Organización jerárquica de los organismos multicelulares.....	13
Figura 2 Enfoque tradicional por procesos.....	14
Figura 3 Nuevo enfoque para inspección.....	17
Figura 4 Los seis sistemas de calidad FDA.....	18
Figura 5 Estructura de implementación de la Metodología de ACS.....	23
Figura 6 Carta de símbolos del proceso de operación.....	25
Figura 7 Diagrama de Flujo.....	26
Figura 8 Diagrama de flujo de primer nivel.....	27
Figura 9 Diagrama de Flujo de Segundo Nivel.....	28
Figura 10 Diagrama de Flujo de Tercer Nivel.....	29
Figura 11 Ejemplo de diagrama de Flujo con identificación.....	30
Figura 12 Orden de comparación de comparación de los procesos con las referencias del sistema.....	31
Figura 13 Identificación de los procedimientos aplicables en un diagrama de flujo.....	32
Figura 14 Identificación de lagunas en un diagrama de flujo.....	33
Figura 15 Árbol de decisión para clasificación de lagunas.....	36
Figura 16 Lagunas identificadas por Sistema previo a la implementación de la metodología.....	42
Figura 17 Lagunas identificadas por Sistema posterior a la implementación de la metodología.....	46
Figura 18 Ejemplo de Documento empleado por los equipos de trabajo para la organización de actividades.....	50
Figura 19 Mapa de proceso del Manejo de No Conformidades. Primer nivel.....	51
Figura 20 Mapa de proceso del Manejo de No Conformidades identificado.....	52
Figura 21 Identificación de lagunas en el mapa de proceso del Manejo de No Conformidades.....	53
Figura 22 Herramientas de la Calidad.....	61

Índice de Tablas

Tabla 1 Propuesta de de Matriz para identificar los sistemas existentes de la organización.....	22
Tabla 2 Fallas más Frecuentes en los Sistemas de la Organizaciones Farmacéuticas.....	43
Tabla 3 Organización de actividades por Sistemas.....	44
Tabla 4 Subsistemas de Calidad y Producción.....	45
Tabla 5 Observaciones encontradas por Sistema durante la implementación de la metodología.....	45
Tabla 6 Lagunas identificadas en el subsistema de Manejo de No Conformidades.....	52
Tabla 7 Elementos a considerar dentro de la investigación.....	64
Tabla 8 Documentos de referencia primarios de apoyo a la investigación de desviaciones.....	67

III. Abstract

The purpose of Pharmaceutical Industry is to offer drugs and medicines to contribute of health of patients through research, development, production and pharmacovigilance programs to review their performance.

World Health Organization (WHO) regulates Pharmaceutical Industry as well as local regulations depending on the country. Both are looking for meet identity, stability, no hazard, efficacy and purity requirements for all drugs and medicines. Current Good Manufacturing Practices (cGMP's) establish the minimum requirements which are necessary for all organizations dedicated to drug manufacturing must follow to meet full compliance of the requirements above described; and then guarantee the patient's health

In this sense, world wide pharmaceutical industry has a major compromise to their customers, besides they should guarantee the organization profits through costs reduction, making productive process, identifying activities which add no value, researching in new drugs, safety assurance programs, etc. all without discriminate quality of the products and making a more competitive organization in an every time more adverse global environment.

So, is necessary to have mechanisms to identify those opportunity areas to allow the organization the constant meeting of the national and international (if necessary) regulations, to guarantee the sustained growth of the organization.

Traditionally the instruments to perform this functions has been audits, though them is possible to detect the more common deviations of the organization; However they are not always so effective as it though, because they require a detail based knowledge of the auditor to find some deviations that cannot be identified in a "at a glance" review.

Early in November 2001 Food and Drug Administration (FDA) made the decision to convert the system-based inspection initiative from a pilot in six district offices into a field wide program. As such, the systems approach will become the new paradigm for all drug GMP inspections, including those conducted in foreign countries.

The systems approach was designed by the agency to enhance the efficiency and consistency of its field operations and optimize the use of limited inspections resources. FDA management made the decision to institute the approach field – wide based on the pilot's success in meeting these goals.

The system approach, allows to the auditor to understand and identify the process being evaluated in a short way, and make a deep analysis as required, making easy the auditor work and highlighting those factors that could affect the global performance of the system.

In this way, the Quality of the Pharmaceutical Industry can be manager through six systems:

1. Quality System
2. Facilities and Equipment System
3. Materials System

4. Production System
5. Packaging and Labeling System
6. Control System Laboratory

The efficient management of those systems interacting between them, allow the right performance of the operations and the cGMP follow up which lead in the quality of the drug manufacturing

Is important to mention that those systems are not enough, they are supported by elements, process and internal systems which enhance the global system to reach full compliance of their functions. Each one of those internal systems or subsystems controls several activities.

Facing this challenge, Pharmaceutical Industry needs to be ready for Quality Management Systems (QMS) approach. This work has the purpose of showing a methodology to prepare Pharmaceutical Organizations for QMS using process mapping as quality tool to identify opportunity areas showing the current state against regulatory expectations.

The methodology proposed here, allows to the user a visual identification of "not compliance" in the current state and assign necessary resources to remediate gaps. That is very useful for objective decision making and based in facts more than perceptions, so indirectly productivity is also increased

Also, a practical application of the methodology will be applied to one of themos critical ones in the Organization: "Deviation management System", which intends having a good management of them and conduct necessary evaluations to guarantee product quality

This subsystem is one of the most reviewed during inspections, since impact deviation may have by itself. That is the reason why is necessary to demonstrate their effectiveness.

Finally, critical factors for a success implementation and considerations for an effective maintenance of the remediate systems will be mentioned.

1. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que los mapas de proceso en conjunto con una metodología de Administración de Calidad por Sistemas, permiten alcanzar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación bajo un enfoque sistémico

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir la metodología de un programa de Administración de Calidad por Sistemas

Describir el uso de los diagramas de flujo como elemento básico de la metodología

Ejemplificar el uso de la metodología de Administración de Calidad por Sistemas

2. HIPÓTESIS

Sí se usan diagramas de flujo como parte de una metodología de Administración de Calidad por Sistemas, se puede alcanzar el cumplimiento de los sistemas con Buenas Prácticas de Fabricación.

3. INTRODUCCIÓN

El objetivo de la Industria Químico Farmacéutica es ofrecer principios activos y medicamentos que contribuyan al restablecimiento de la salud de los pacientes.

Para ello la industria Farmacéutica es regulada por la Organización Mundial de la Salud y a nivel local por las agencias regulatorias de cada entidad. En ambos casos se busca cumplir con los requisitos de seguridad, identidad, pureza, estabilidad y eficacia que todo medicamento debe tener. Las Buenas Prácticas de Fabricación establecen los lineamientos mínimos necesarios que toda empresa dedicada a la producción de medicamentos debe seguir para cumplir con los requerimientos arriba descritos y así garantizar la salud de los pacientes.

En este sentido, la Industria Químico Farmacéutica mundial tiene un compromiso mayor hacia sus consumidores. Además, debe garantizar la rentabilidad de la organización; mediante la reducción de costos, desarrollo de procesos más productivos, eliminando actividades que no generan valor, innovando en nuevas moléculas, garantizando la seguridad de los trabajadores, etc. Todo sin descuidar la calidad de sus productos, para hacer más competitiva a la organización en un entorno global cada vez más adverso.

Es entonces necesario que se cuenten con mecanismos que permitan a las compañías farmacéuticas identificar aquellas áreas de oportunidad para cumplir constantemente con la regulación local y aplicable a sus mercados a fin de garantizar el crecimiento sostenido de la misma.

Tradicionalmente los instrumentos que han cumplido esta función han sido las auditorías; que, mediante su realización son capaces de detectar las fallas más comunes de la organización. Sin embargo, estas resultan no siempre efectivas ya que requieren de la formación de recursos, mediante un entrenamiento riguroso que desarrolle las habilidades del auditor para poder identificar algunas desviaciones que "a simple vista" puede ser que no se perciban.

Recientemente la Food and Drug Administration (FDA) decidió cambiar la forma en que se realizan las auditorías ante el entorno adverso de su organización, ya que no contaba con el número suficiente de auditores y recursos para realizar las auditorías necesarias en todo el mundo. Basado en lo anterior cambió la forma de ejecutar las tradicionales inspecciones empleando ahora un enfoque de sistemas o sistémico.

El enfoque de sistemas permite al auditor identificar y entender rápidamente el proceso que se está evaluando e ir profundizando a medida que se requiera, facilitando su trabajo y localizando factores que pudieran afectar el desempeño general del sistema.

En esta forma la calidad de una empresa farmacéutica puede ser administrada por seis sistemas que son:

1. Sistema de Calidad
2. Sistema de Instalaciones y Equipos
3. Sistema de Materiales
4. Sistema de Producción

5. Sistema de Acondicionamiento y Etiquetado
6. Sistema de Control de Laboratorio

La administración eficiente de estos sistemas que se interrelacionan unos con otros, permite el adecuado desempeño de las operaciones y un eficiente seguimiento a las Buenas Prácticas de Fabricación, que reditúan en la producción de medicamentos de calidad.

Es importante mencionar que estos sistemas no son autosuficientes, sino que se apoyan en elementos, procesos y sistemas internos que les permiten alcanzar el cumplimiento de sus funciones. Cada uno de estos sistemas internos o subsistemas controlan diversas actividades.

Ante este entorno surge la necesidad de preparar a la Industria Farmacéutica para el enfoque de Administración de la Calidad por Sistemas, por ello en el presente trabajo se pretende mostrar una estrategia para que las compañías farmacéuticas hagan frente a estos nuevos requerimientos y para ello se ha propuesto la aplicación en el subsistema arriba referido, empleando el mapeo de procesos como herramienta de calidad útil para la identificación de áreas de oportunidad que evidencien el grado de cumplimiento actual del sistema comparado con las expectativas regulatorias.

La metodología aquí propuesta permite al usuario identificar de manera visual la magnitud del “no cumplimiento” en las condiciones actuales y destinar los recursos necesarios a la remediación de esta condición. Lo que favorece la toma de decisiones ya que es más objetiva permitiendo que se haga basado en hechos y no en suposiciones. Así, de manera indirecta también permite incrementar la productividad en la organización.

Por último se pretende demostrar la aplicación de la metodología en uno de los Subsistemas críticos de la organización, el denominado: Manejo de Desviaciones cuya finalidad es garantizar el adecuado manejo de las mismas y conducir las evaluaciones necesarias para garantizar la calidad de los productos.

Este sistema es un buen indicador de cuan efectivos son los sistemas de calidad implementados en la organización para detectar eficientemente sus desviaciones, por ello la elección de este subsistema no es casual.

Finalmente, se indicarán los factores críticos tanto para la exitosa implementación de la metodología; como para asegurar el estado de cumplimiento en los sistemas, a través del mantenimiento de los mismos.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Sistemas

Al menos cuatro millones de especies actualmente viven en el planeta Tierra, todas estas formas vivientes están compuestas de células eucariotas o procariotas, las primeras tienen un núcleo verdadero que se encuentra en un complejo rodeado de una membrana que contiene el material genético en forma de cromosomas, cuyo principal componente es el DNA.

Cada célula es capaz de realizar funciones básicas para su sobre vivencia tales como la generación de energía necesaria para la realización de las actividades de la misma, en otras palabras puede tener su propio metabolismo, fascinante y a la vez complejo.

En el caso de los organismos multicelulares, estas células procariotas pueden a su vez agruparse para formar sistemas vivientes con un grado mayor de orden, haciéndolos al mismo tiempo más complejos. Algunas células logran especializarse tanto en una función que son capaces de hacerla en forma más eficiente que otras, como las nefronas en el caso del riñón, o los hepatocitos en el caso del hígado. Así los tejidos se componen de células que realizan funciones similares y a su vez los tejidos forman órganos que a su vez forman sistemas, como el vascular, el digestivo, el respiratorio, etc. [40]

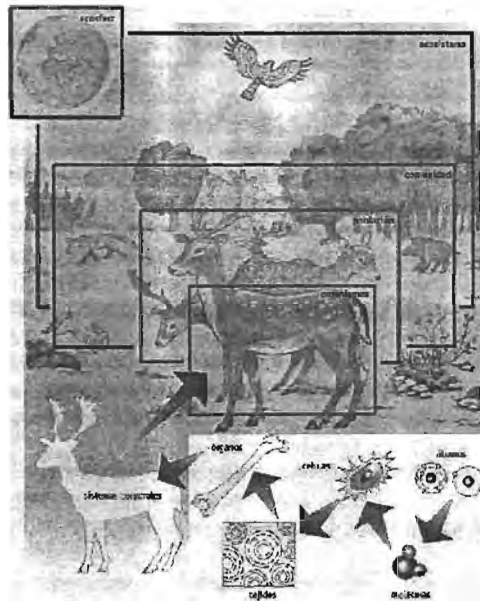


Figura 1 Organización jerárquica de los organismos multicelulares [40]

Así la organización jerárquica de los organismos multicelulares, ha mostrado su eficiencia en el desarrollo de los seres vivos evolucionando constantemente y perfeccionando sus funciones.

Este enfoque que nos parece "natural" por la familiaridad con que lo hemos conocido, recientemente fue adaptado a las organizaciones para comprender mejor la naturaleza de las relaciones entre unidades funcionales ("células") y cómo estas logran especializarse en ciertas actividades logrando objetivos comunes ("departamentos") hasta que se alcanza un grado tal de especialización que se vuelve complejo y se forman sistemas.

Este enfoque por sistemas busca modificar el pensamiento del esquema tradicional de la ejecución de un proceso como un conjunto de entradas que son ingresados a una "caja negra" donde se realiza una transformación o "proceso" y finalmente se obtiene un "producto" o entregable. Generalmente se tiende a pensar solo en los productos y no en lo que sucede dentro de esa "caja negra". Esto es lo que busca el enfoque de sistemas: el entender las reacciones e interrelaciones que se dan entre los elementos de un sistema y como estas afectan el desempeño general del mismo.

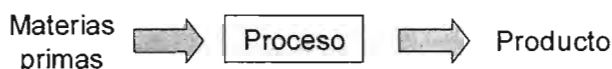


Figura 2 Enfoque tradicional por procesos. [39]

El considerar a las organizaciones como sistemas permite identificar las áreas funcionales de la misma y de igual forma los problemas que se presentan en toda ella, y que tradicionalmente se tiende a encasillar en un área o departamento. Lo mismo sucede en los seres vivos cuando hablamos de enfermedad.

Este trabajo pretende ser una guía en el establecimiento de una cultura que vea a la empresa como una organización y no como un aglomerado de operaciones diversas de las que simplemente se obtienen entregables.

4.2. El Enfoque de Sistemas en la Industria Farmacéutica

La misión de las agencias regulatorias y, en particular de la Food and Drug Administration (FDA) es realizar extensas revisiones en todos los aspectos de producción y distribución de los fármacos y medicamentos para asegurar que son puros, seguros, estables, efectivos y confiables, [12] mediante:

- Evaluaciones a través de inspecciones ó auditorías a los establecimientos dedicados a la producción de medicamentos, incluyendo la recolección y análisis de las muestras asociadas, las condiciones y prácticas bajo las cuales son producidos, acondicionados, analizados y almacenados los medicamentos y fármacos, y
- Monitoreos de la calidad de los fármacos y medicamentos a través de actividades de vigilancia como muestreo y análisis de los productos ya distribuidos.

Lo anterior tiene como objetivo principal el reducir la exposición de productos adulterados al consumidor.

El 12 de Marzo de 2002, dentro del marco de la Conferencia Internacional de Buenas Prácticas de Fabricación, David Horowitz, Director de la Oficina de Cumplimiento de la FDA, manifestó la problemática que actualmente enfrenta esta agencia regulatoria, ya que los recursos para realizar inspecciones (auditores) son limitados, y adicionalmente durante una visita de este tipo no es posible verificar todos los aspectos de cumplimiento a las Buenas Prácticas de Fabricación por lo que instó a:

- c) Identificar y enfocar los recursos en violaciones legales que tengan mayor impacto en la salud de los pacientes.
- d) Seleccionar las mejores herramientas para maximizar el impacto en la salud pública a través de la intervención de la FDA.

Bajo esta premisa resultó un reto desarrollar una metodología adecuada que permitiera identificar el cumplimiento de la misión de la FDA de acuerdo con las estrategias básicas planteadas. Así nació el nuevo enfoque de Administración de Calidad por Sistemas.

Con esta perspectiva, los procesos no funcionan como entidades separadas, sino que están relacionadas con otros elementos y son al mismo tiempo: entregables y suministros de otros más. En este sentido lo que afecte a un sistema potencialmente puede impactar a los siguientes con los que esta relacionado.

Bajo este tipo de enfoque, las inspecciones, la recolección de muestras y análisis, y el seguimiento regulatorio se realizan básicamente para:

- a) Determinar si las organizaciones auditadas se encuentran operando de acuerdo con los requerimientos vigentes de las Buenas Prácticas de Fabricación; de no ser así, proporcionar la evidencia de acciones que prevengan el ingreso de productos adulterados al mercado, y cuando sea apropiado, remover productos adulterados del mismo, así como tomar acciones sobre las personas responsables cuando se requiera.
- b) Proporcionar apoyo a las organizaciones durante las auditorías para mejorar su cumplimiento con las regulaciones.

La estrategia que emplea la FDA para lograr dicho objetivo esta centrada en tres aspectos principales:

- Inspecciones bianuales de establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos (incluyendo maquiladores)

Los medicamentos son fabricados empleando varias operaciones para obtener el producto terminado. Por ello las actividades de las firmas farmacéuticas se pueden organizar en sistemas, que son conjuntos de operaciones con actividades relacionadas. El control de todos los sistemas ayuda a asegurar que la firma producirá medicamentos que son seguros, puros, efectivos, confiables y estables, que cumplen con las características de calidad y pureza preestablecidas.

La inspecciones bianuales permiten reducir el riesgo de que productos adulterados lleguen al mercado, incrementan la comunicación entre la industria y la agencia regulatoria, proporcionan una evaluación oportuna de las nuevas operaciones de producción en la firma, y proporcionar retroalimentación constante de la agencia regulatoria hacia los laboratorios farmacéuticos, respecto al estado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación que guarda la firma. Debido a que no se cuentan con los suficientes recursos para auditar cada aspecto de las Buenas Prácticas de Fabricación en cada planta que visita la agencia, se recurre a la inspección por perfiles.

La inspección por perfil¹ considera la revisión de un número menor de productos específicos y los generaliza a todos los de esa categoría. El enfoque de Administración de Calidad por Sistemas permite que a partir de la revisión de un pequeño número de perfiles se de una evaluación general de la firma.

La inspección comprende la revisión de dos o más sistemas, incluyendo obligatoriamente el sistema de calidad. El resto de los sistemas a auditar depende del propósito de la inspección, sistemas revisados anteriormente, historial de cumplimiento y otras prioridades determinadas por la agencia regulatoria [12]

- Inspección de los sistemas

Las inspecciones a los laboratorios farmacéuticos deben realizarse y reportarse enfocándose en los sistemas, más que en los tipos de perfiles, esto permite incrementar la eficiencia de la auditoría porque los sistemas frecuentemente pueden aplicarse a una gran variedad de perfiles. El resultado de la inspección bianual determina la aceptabilidad o no para todos los tipos de perfiles, además de que la auditoría debe ser representativa de todas las clases de perfiles producidos por la firma farmacéutica.

La eficiencia se percibe porque no se necesitarán múltiples visitas a una organización para certificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación en todas las clases de perfiles, y en los casos en que la firma solicite un permiso para producir nuevos productos, los retrasos en las decisiones de aprobación para se evitan porque se asume que el manejo de los sistemas será el mismo y la información de los diferentes perfiles producidos se tienen actualizada y disponible en todo momento.

El alcance de un sistema debe ser lo suficientemente detallado, con ejemplos específicos seleccionados, de tal manera que la auditoría por sistema refleje el estado de control en ese sistema para cada clase de perfil. Es decir, si un sistema en particular es adecuado, este debe abarcar todas las clases de perfiles fabricados por la organización. Por ejemplo: la manera en que el laboratorio farmacéutico maneja sus "materiales" (recepción, muestreo, análisis, dictamen, etc) debe ser la misma para todas las clases de perfiles, de esta forma el auditor no tiene que auditar el sistema de materiales de cada tipo de perfil, sino que asume que todos los sistemas de materiales se manejan en la misma forma. [12]

Basado en lo anterior, el enfoque es más amplio que el tradicional basado en una revisión producto a producto y puede llamarse un enfoque de "arriba hacia abajo" y se basa en la revisión de un número limitado de sistemas.

¹ Perfil se refiere a la forma de dosificación y al proceso de fabricación (por ejemplo: cápsulas, tabletas, tabletas recubiertas, etc)

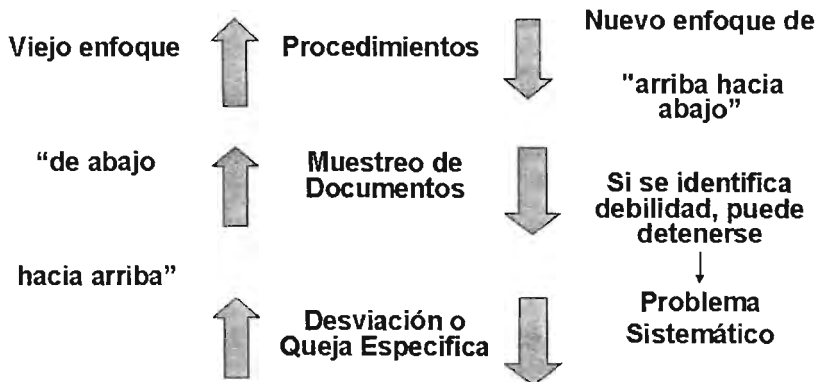


Figura 3 Nuevo enfoque para inspección. [26]

La auditoría completa de un sistema puede requerir el verificar algunos puntos dentro de las actividades de otro sistema para documentar completamente los hallazgos; sin embargo, esta revisión no constituye ni requiere una revisión exhaustiva de los otros sistemas.

- Un esquema de sistemas para la producción de medicamentos

La FDA ha propuesto un esquema general de sistemas para la auditoría a la producción de medicamentos basado en seis sistemas básicos que son los siguientes:

1. *Sistema de Calidad.* Asegura un cumplimiento general de las Buenas Prácticas de Fabricación, procedimientos internos y especificaciones. Incluye a la unidad de control de calidad y sus responsabilidades de revisión y aprobación (por ejemplo: control de cambios, reprocesos, liberación de lotes, protocolos de validación y reportes, etc). Se incluyen también todas la evaluaciones de defectos y evaluación de productos devueltos y recuperados. La FDA considera un Sistema de Calidad robusto como base para detectar cualquier problema de Buenas Prácticas de Fabricación y hacerlo saber a la Gerencia.

2. *Sistema de Instalaciones y Equipo.* Incluye las medidas y actividades que proporcionan un ambiente físico apropiado y los recursos empleados en la producción de los medicamentos. Incluye: El mantenimiento a la Instalaciones y edificios, calificación de los equipos (Instalación y operación); la calibración de los sistemas de medición y su mantenimiento preventivo, Validación de los procesos de limpieza cuando sean necesarios, la calificación de desempeño del proceso se evalúa como parte de la inspección del proceso global de validación el cual se realiza dentro de este sistema cuando el proceso lo requiere, y los sistemas críticos como aire comprimido, aire acondicionado (HVAC), vapor y sistemas de agua

3. *Sistema de Materiales.* Incluye medidas y actividades para controlar los productos terminados, componentes, incluyendo agua o gases, que son incorporados en el producto y/o contenedores. Incluye la validación de sistemas computarizados de los inventarios, almacenamiento de los fármacos, controles de distribución y registros.

4. *Sistema de Producción.* Comprende medidas y actividades para controlar la producción de los fármacos y medicamentos incluyendo los componentes de la formulación, la producción de las formas farmacéuticas, controles en proceso y muestreo, así como la validación de los proceso. También incluye el establecimiento, seguimiento y documentación de desempeño de los procedimientos aprobados de fabricación.

5. *Sistema de Acondicionamiento y Etiquetado.* Este incluye medidas y actividades que controlen el acondicionamiento y etiquetado de los fármacos y medicamentos. Incluye procedimientos escritos, evaluación de las etiquetas o identificaciones y uso, almacenamiento y emisión de las etiquetas o identificaciones, controles en las operaciones de identificación o etiquetado, y la validación de esos procesos.

6. *Sistema de Control de Laboratorio.* Contempla medidas y actividades relacionadas a los procedimientos de laboratorios, análisis, desarrollo y validación o verificación de métodos analíticos y el programa de estabildades.

El cumplimiento de estos seis sistemas es la estructura de la regulación en Buenas Prácticas de Fabricación para la producción de medicamentos.

La organización y el personal, incluyendo la calificación y entrenamiento apropiado, que se emplea en un sistema dado, se evalúa como parte de la operación del sistema. Las inspecciones de los maquiladores (Contratistas) deben estar dentro del sistema para el cual el producto fue contratado, así como su sistema de calidad.



Figura 4 Los seis sistemas de calidad FDA. [17]

La FDA distingue entre dos tipos de inspecciones: la inspección completa y la inspección abreviada. En el primer caso el propósito es realizar una evaluación extensa y profunda sobre el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de la firma, este tipo de inspección se realiza cuando se trata de una evaluación inicial, cuando hay poca o nula información sobre el cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de la firma (por ejemplo, nuevas compañías farmacéuticas), para firmas con historial de violaciones previas a Buenas Prácticas de Fabricación, cuando la FDA le da seguimiento a una carta de advertencia, ó cuando se dan cambios significativos en los procesos tecnológicos.

La inspección Completa generalmente contempla la auditoría de por lo menos cuatro de los seis sistemas, uno de esos cuatro debe ser el Sistema de Calidad.

La inspección abreviada tiene como propósito el realizar una evaluación eficiente de la actualización del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's) de la firma. La inspección abreviada provee de documentación que le permita a la firma mantener su estado de cumplimiento con BPF's, generalmente este tipo de inspección ocurre cuando la empresa no tiene historial previo de violaciones, retiros de producto del mercado, ni producto defectuoso, o cuando ha realizado pequeños cambios en los procesos de producción en los últimos dos años, además que en la inspección más reciente no debe mostrar problemas serios.

Es importante mencionar que una inspección completa puede convertirse a inspección abreviada basada si no existen desviaciones críticas a las BPF's. Por el contrario una inspección abreviada puede tornarse en una inspección completa si se detectan condiciones objetables en uno o más sistemas. En la opción de Inspección abreviada normalmente incluye la inspección de al menos dos de los seis sistemas, uno de los cuales es el Sistema de Calidad. [12]

De particular importancia resulta el Sistema de Calidad, de ahí que independientemente del tipo de inspección que se realice, este siempre será auditado, pues es el "barómetro" de toda la organización ya que si este sistema no es lo suficientemente robusto, difícilmente el resto de los sistemas lo serán.

Un término indispensable para comprender el nuevo enfoque de administración de calidad por sistemas (ACS) es el "estado de control" que considera que una firma farmacéutica opera bajo control cuando las condiciones empleadas y las prácticas realizadas aseguran un cumplimiento a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's) como lo describe la regulación aplicable a los sistemas.

Una organización bajo control es capaz de fabricar productos para los cuales se tiene un nivel elevado de calidad en términos de concentración, pureza, identidad y estabilidad.

Una organización se encuentra fuera de control si uno de los sistemas esta fuera de control, se considera que un sistema esta fuera de control si no puede asegurarse la calidad de los productos en los términos arriba descritos.

Las deficiencias en el cumplimiento a las BPF's que son documentadas durante una auditoría, proporcionan evidencia para concluir si un sistema se encuentra o no en un estado de control.

Joseph Famulare, Director de la División de Manufactura y Calidad de Productos del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de FDA señala que: "Si el primer sistema inspeccionado por un auditor se juzga fuera de control, el auditor puede dar por terminada la inspección y el distrito² al que pertenezca la planta puede proceder con una acción legal".

Bajo este esquema resulta necesario diseñar un plan para que la Industria Farmacéutica pueda identificar: si se encuentran implementados sistemas de calidad efectivos, si la empresa es capaz de detectar sus propios problemas y si adicionalmente se encuentra realizando acciones correctivas o preventivas de forma global (a nivel sistema) y en consecuencia, pueda enfrentar una inspección basado en el nuevo enfoque por sistemas.

Cabe señalar que en México el enfoque por sistemas esta siendo implementado a través del PROY-NOM-059-SSA1-2003 para la modificación de la actual norma NOM-059-SSA-1993 que regula las Buenas Prácticas de Fabricación para la industria Químico Farmacéutica [44]. Sin embargo, aún no es oficial y por ende no se han introducido completamente este enfoque en las auditorías realizadas por Secretaría de Salud.

² Debido a que la FDA es una agencia federal de los Estados Unidos, facilita su trabajo mediante el apoyo de oficinas regionales, por lo que han dividido los territorios en distritos.

5. IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA

Antes de comenzar a implementar sistemas o mejoras a los mismos, lo más recomendable es realizar un análisis de lo que ya se tiene, es decir, todos los procesos, sistemas, procedimientos, etc. de la organización, pues será la base sobre la cual se constituirán o mejorarán los mismos.

En cualquiera de los dos casos, resulta necesario verificar si lo que se tiene actualmente satisface lo que la regulación espera del sistema, para garantizar la producción de medicamentos de calidad.

El propósito de este trabajo es proponer el uso de una metodología que permita realizar esta verificación mediante una forma ordenada y consistente, de tal manera que se logre identificar áreas de oportunidad y se establezcan planes de acción, previo a una inspección por sistemas a la organización.

Una herramienta de calidad que apoya fuertemente la metodología mostrada en este trabajo son los mapas de proceso, ya que mediante el uso de estos, es posible observar detalladamente el funcionamiento de los mismos y analizar qué actividades son críticas y cuáles otras representan un problema potencial o real. Además de proporcionar una visión general del estado del sistema y la forma en que funciona el mismo.

El mapeo de procesos puede realizarse en diferentes niveles y en cada uno de ellos se pueden identificar diferentes oportunidades de mejora en función del análisis realizado. Otra de sus funcionalidades es que permiten conocer los elementos de los sistemas, sus interrelaciones, las actividades que se realizan y el impacto de cada una de ellas desde el punto de vista regulatorio. Esto permitirá identificar rápidamente las áreas de oportunidad que deben atenderse, así como la prioridad de las mismas, para canalizar los recursos a aquellas que representen un potencial peligro para los pacientes y la organización en términos de cumplimiento.

En este sentido, la metodología propuesta para el análisis de los sistemas que componen la organización, consta de cinco fases:

- FASE I. Inicio del programa
- FASE II. Identificación de los componentes de los Sistemas, y Líderes de Equipo
- FASE III. Mapeo de los procesos.
- FASE IV. Análisis de Lagunas
- FASE V. Acciones Correctivas
- FASE VI. Control Continuo, Mantenimiento.

A continuación se detallarán cada una de ellas.

5.1. Fase I. Inicio del programa

Debido a la complejidad en operaciones de las diferentes firmas, la primera actividad que debe realizarse es identificar todos los sistemas con los que cuenta la organización actualmente, así como a los responsables vigentes de cada uno y reflejarlo en un documento en el que visualice esta información, como la matriz que a continuación se propone:

Tabla 1 Propuesta de de Matriz para identificar los sistemas existentes de la organización.

Actividad	Descripción	Sistema al que pertenece:	Responsable:	Departamento que realiza la actividad
Aprobación de producto	Describir los procesos, herramientas, metodologías, procedimientos usados para aprobar materias primas, materiales de empaque, productos finales. Así como controlar la cuarentena de los productos	Calidad	Juán Pérez	Garantía de Calidad
Validación	Ejecutar las validaciones de producto, procesos, equipos, sistemas -servicios, de diseño - áreas y calificaciones	Calidad	María Sánchez	Ingeniería
Capacitación	Proporcionar capacitación al personal para ejecutar las actividades de acuerdo a las responsabilidades asignadas	Calidad	Mario Orozco	Todos

Esta propuesta, permite ubicar a los sistemas y/o actividades ya implementados, entender su alcance y comenzar a asociarlos con los seis sistemas básicos revisados en el capítulo anterior. Adicionalmente es posible identificar al departamento que tiene esa actividad a su cargo; ya que, como se discutirá en las etapas de Identificación y Análisis de lagunas (5.3.1 y 5.4 respectivamente), las tareas no siempre son realizadas por el responsable indicado en la regulación.

Simultáneamente a la realización de esta actividad la Gerencia debe estar comprometida con el programa de Administración de la Calidad por Sistemas y proporcionar los recursos necesarios para la implementación del mismo. Parte importante de esos recursos lo constituye el mismo entrenamiento que les será proporcionado a los participantes involucrados en el programa, para compartir el objetivo y la metodología de trabajo; y por consiguiente, comprometerlos con el esfuerzo de la organización y sensibilizarlos de la importancia del mismo y de su función para el éxito del programa.

Es deseable que se nombre un responsable o líder del proyecto para formalizar la implementación del programa y también que se nombre a los representantes o líderes de los seis sistemas a evaluar (Calidad, Instalaciones y Equipo, Materiales, Acondicionamiento y Etiquetado, Producción y Laboratorio). Estos seis responsables son quienes tienen el mayor conocimiento del sistema que representan en toda la organización, por lo que se sugiere que sean ellos los que se entrevisten con el personal que ejecute la inspección por sistemas cuando esta se presente.

Dentro de los seis sistemas, existen procesos que son altamente complejos, por lo que puede resultar conveniente (siempre que así se considere) dividir el sistema en "subsistemas". Así los 6 líderes de sistema pueden auxiliarse de otros para que coordinen actividades relacionadas con el sistema (Líderes de subsistema) y en conjunto se desarrolle un plan de acción para completar el proceso.

Finalmente se recomienda que se establezca una estructura formalizada de comunicación con la Alta Gerencia.

De acuerdo con lo comentado se sugiere una estructura similar a la siguiente:



Figura 5 Estructura de implementación de la Metodología de ACS

Es importante mencionar que el líder del proyecto debe tener a su cargo las siguientes responsabilidades:

- Implementar las métricas de desempeño para cada sistema
- Informar periódicamente a la Gerencia sobre el avance del proyecto
- Asesorar a los equipos de trabajo
- Asegurar que los equipos de trabajo progresen apegados a la estructura planteada previamente para el desarrollo del programa.
- Ser el contacto entre los miembros de los equipos y la alta Gerencia
- Diseñar mecanismos para documentar apropiadamente el cierre de las acciones correctivas.

A su vez el líder de sistema estará encargado de:

- Evaluar las necesidades de recursos que se requieren para implementar el proyecto para cada sistema.
- Asegurar el cumplimiento del sistema a cargo con el plan de trabajo establecido
- Evaluar los resultados obtenidos, a fin de asegurarse de que no sean superficiales ni exagerados
- Monitorear el desempeño del equipo

Una vez que se ha concluido con la Fase de Inicio del programa, el personal se encuentra listo para trabajar en la implementación del mismo.

5.2. Fase II. Identificación de los componentes críticos de los sistemas

En esta etapa el líder del sistema tiene la responsabilidad crítica frente al éxito del programa, pues deberá realizar un trabajo analítico y crítico de acuerdo al entorno y alcance de la organización; es decir: la FDA como otras agencias regulatorias dicta una serie de lineamientos a ser cubiertos, sin embargo cada organización es diferente, por lo que no todos los requerimientos son aplicables y será función del líder de sistema investigar cuales de ellos se encuentran fuera del alcance de la empresa, por las operaciones que maneje.

Una vez que se han definido los lineamientos relacionados, se recomienda que el líder del sistema se auxilie de personal que conozca los procesos (líderes de subsistema) que serán evaluados, y en conjunto se defina el alcance de cada uno de ellos, para que basados en esto se realice el análisis del estado del sistema y se reporten los avances periódicamente frente al plan de trabajo establecido.

El personal que apoyará al líder del sistema (líder de Subsistema o facilitador) además de estar debidamente capacitado en el programa de Administración de la Calidad por Sistemas, deberá cumplir con las siguientes funciones:

- a) Coordinar un equipo de trabajo que le apoye en el análisis del sistema a evaluar ya existente. Se recomienda que este equipo sea multidisciplinario para favorecer una visión más general del proceso y con ello encontrar mejores áreas de oportunidad, además de evitar el efecto de "ceguera de taller".
- b) Es el experto técnico del sistema en evaluación
- c) Proporcionar información de manera constante al líder de sistema y al líder de proyecto, relativa a los hallazgos encontrados y al avance del equipo de trabajo
- d) Proporcionar un informe sobre el estado inicial y final del sistema en evaluación..
- e) Revisar los diagramas de proceso antes y después del proceso de evaluación del sistema
- f) Verificar y avalar el cierre de las acciones correctivas que apliquen al sistema que él evalúa.

Resulta particularmente importante que antes de comenzar la evaluación de los sistemas ya existentes, se defina cual es el alcance de cada uno para que durante todo este proceso de evaluación se cuente con una referencia que evite divagar durante las reuniones de trabajo y permita identificar: el proceso que se analizará, las áreas funcionales que se encuentren relacionadas con el sistema, así como el evento con el que inicia y termina el proceso.

5.3. Fase III. Mapeo de los procesos [2,37,36]

En los sistemas de calidad, representa una ventaja el representar la estructura de un sistema y sus relaciones usando diagramas de flujo. Un diagrama de flujo proporciona una visión de la secuencia de pasos necesaria para crear un entregable.

Un diagrama de flujo también es útil para mantener la consistencia de la aplicación, identificar oportunidades de mejora y las variables críticas dentro de los procesos. Adicionalmente es útil cuando se pretende capacitar al nuevo personal y para describir las actividades rápidamente durante las auditorías.

Dentro de las ventajas de los diagramas de flujo, quizá la más importante es que proporciona una visión global del como inicia y termina un procedimiento. Además de que puede aplicarse para procesos documentales, de manufactura, instrucciones de trabajo y desarrollo de productos, entre otros. Incluso los diagramas de flujo pueden minimizar el volumen de documentación. [2]

En este trabajo se propone una modificación al concepto tradicional de mapeo de procesos, donde algunos autores [45] interpretan a los mismos como una descripción gráfica con tiempos de realización de las diferentes actividades, además de mostrar a los responsables de ejecutarlas. Mientras que para fines del presente trabajo se considera a los mapas de proceso, sólo como las representaciones gráficas donde se identifican las actividades a realizar y los responsables de ejecutarlas.

Es importante definir la simbología a emplear para tener una homogeneidad en la misma y evitar la duplicidad de símbolos para una misma actividad.

La simbología más frecuentemente usada para describir las actividades asociadas a un mapa de proceso es la siguiente: [2]

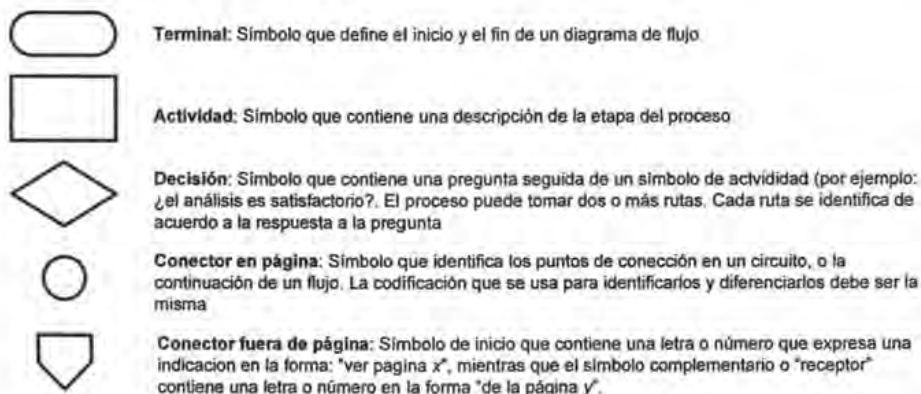


Figura 6 Carta de símbolos del proceso de operación. [2]

Estos símbolos se conectan por flechas cuya "punta" indica la dirección del flujo. El flujo tradicional es que la dirección del diagrama de flujo sea de arriba hacia abajo y de izquierda a derecha. Usualmente el retorno en el flujo es hacia la izquierda y después hacia arriba. Cuando una flecha alimenta a una actividad, la "punta" de la flecha puede terminar en el borde de la actividad, al lado del borde de la actividad ó en la línea que conecta con la actividad previa. El uso de los conectores puede simplificar un diagrama de flujo reduciendo el número de líneas de interconexión. Se recomienda que las figuras sean lo suficientemente grandes para contener toda la información necesaria, para describir quién hace qué. (Figura 7)

En la actualidad existen una gran variedad de herramientas que permiten la rápida elaboración de diagramas de flujo con una muy buena calidad, tal es el caso de diversos paquetes de cómputo, como VISIO®, POWERPOINT®, AUTOCAD® etc, mismos que cuentan con una base de datos de figuras para representar las distintas actividades.



Figura 7 Diagrama de Flujo

El definir los pasos o etapas para crear un producto o un entregable, puede realizarse de diferentes maneras, uno de los mecanismos más comunes y eficientes es mediante una reunión de las áreas o participantes que se encuentren involucrados en el mismo. En esta reunión, el equipo describe la secuencia de pasos en una pared, un rotafolio o un pizarrón utilizando hojas con adhesivo removible. Así cada etapa de proceso se describe en una de estas hojas removibles, teniendo la ventaja de que cada uno de los miembros del equipo pueden modificar fácilmente las etapas del proceso. Después de la reunión, una persona (el líder del Subsistema ó facilitador) documenta y distribuye los resultados.

Dependiendo de los recursos con que cuente la organización se puede emplear tecnología que hace más rápido el mapeo de los procesos, como es el uso de diferentes paquetes de cómputo como los anteriormente mencionados, con la ventaja de poder proyectar la imagen de la computadora en una pantalla. Esta técnica permite reducir significativamente el tiempo empleado, además se obtiene una visión del proceso más exacta y sobre todo se reduce dramáticamente el tiempo empleado en el retrabajo de pasar la hoja con notas desprendibles al documento final para describir el proceso. Otra ventaja de los programas de cómputo es que se pueden crear en ese momento subprocesos que pueden vincularse electrónicamente facilitando su acceso.

Como se revisará en el siguiente capítulo después de que el proceso es descrito, es conveniente tener sesiones de revisión con los mismos integrantes del equipo para identificar áreas de oportunidad e identificar las etapas más críticas.

Es conveniente que las sesiones para crear los diagramas de flujo y (posteriormente revisarlos) no sean demasiado prolongadas. Se recomienda que cuando se describa el proceso se haga en un primer nivel y se realice tal y como se encuentra actualmente evitando seguir lo que esta escrito en un procedimiento (si este existe), así como describir las "entradas" y "salidas" o "entregables". También es útil el crear una lista de cambios o sugerencias al proceso para considerarlo en las siguientes etapas. Debe considerarse que dependiendo de la complejidad del proceso, la descripción del mismo usando diagramas de flujo pudiera tomar más de una sesión.

Se sugiere que entre sesiones, el facilitador depure el trabajo del equipo y lo organice para distribuirlo entre los integrantes para revisión y comentarios. Será necesario realizar más reuniones para describir con diagramas de flujo todo el proceso dependiendo del nivel que se pretenda mostrar.

Resulta básico definir antes de iniciar la etapa de mapeo de procesos el nivel de profundidad con que se representarán los mismos, esto con el objetivo de mostrar la mayor cantidad de información en el nivel correspondiente. Es decir, se habla de un primer nivel cuando se representan procesos de forma muy general a una audiencia que no necesariamente esta involucrada en el mismo, por ejemplo cuando se pretenden presentar las principales actividades de un proceso a la Gerencia.



Figura 8 Diagrama de flujo de primer nivel

Un segundo nivel (Figura 9), detallaría los procesos que se siguen e ilustraría las relaciones entre áreas para realizar la tarea; y un tercer nivel (Figura 10) sería el caso en el que se describen detalladamente la secuencia de pasos, los perfiles de las áreas involucradas, etc. Un claro ejemplo de los diagramas de flujo de tercer nivel es el uso que se les da para representar procedimientos.

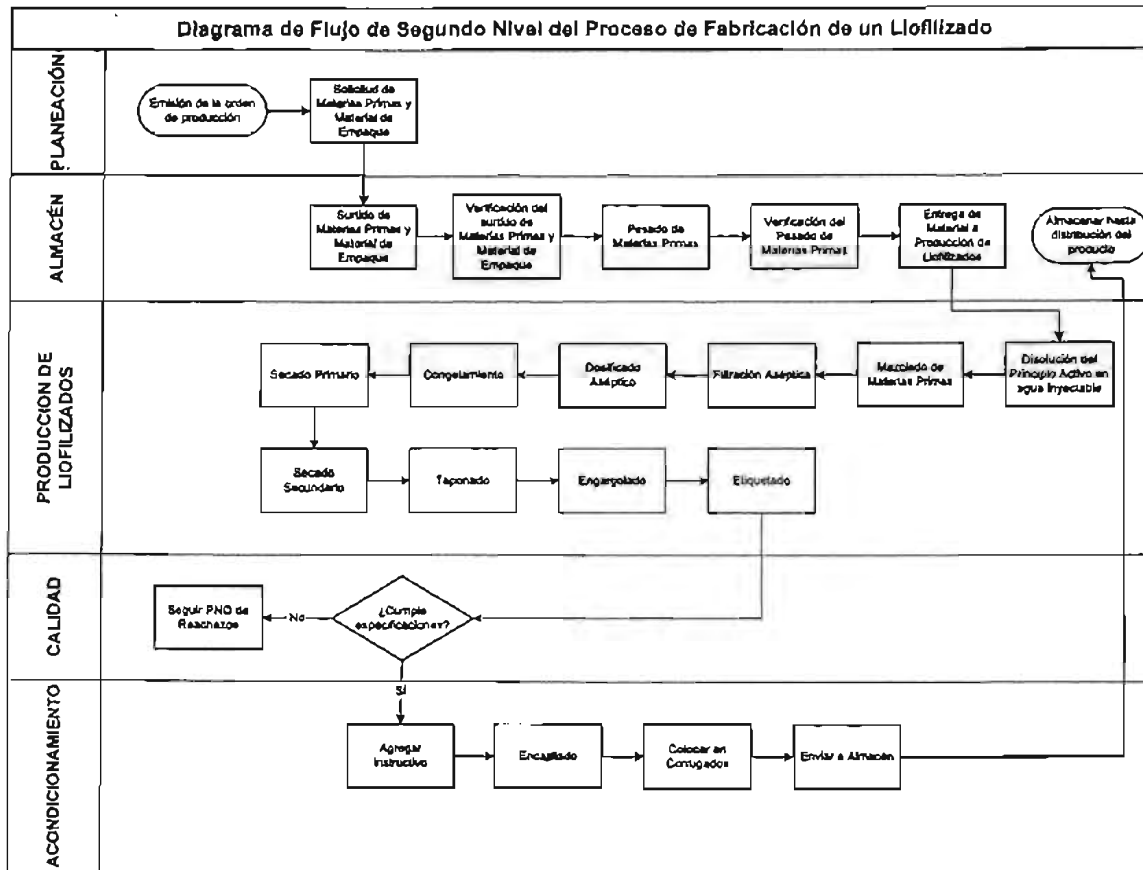


Figura 9 Diagrama de Flujo de Segundo Nivel

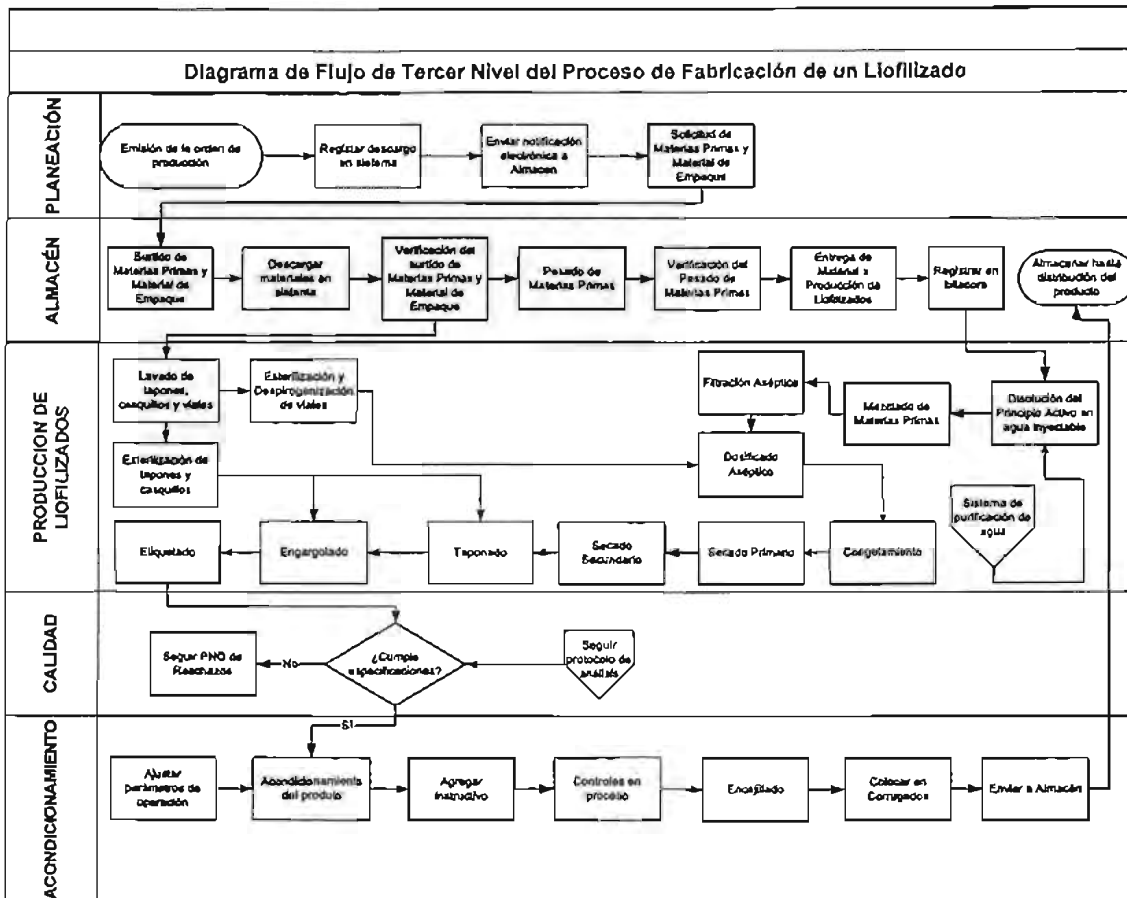


Figura 10 Diagrama de Flujo de Tercer Nivel

La generación de diagramas de flujo dentro del programa de Administración de Calidad por Sistemas es una de las etapas más importantes, pues a través de esta fase se podrán identificar por medio de una herramienta visual, las desviaciones potenciales y reales a las prácticas actuales comparadas con los requerimientos vigentes, y con ello se puede facilitar enormemente el análisis de los sistemas, como se verá en el siguiente capítulo.

Es importante asignar una codificación individual e independiente, a cada uno de los diagramas de flujo que se completen para garantizar su rastreabilidad y evitar la duplicidad de los mismos. Algunas características básicas a contemplar dentro de la elaboración de diagramas de flujo son las siguientes:

- Sistema numérico lógico y nombres para clara identificación
- Nombre del autor
- Confidencialidad
- Los procedimientos asociados para el funcionamiento del sistema

A manera de ilustrar lo anterior, a continuación se muestra una propuesta de diagrama de flujo de un proceso de fabricación de jarabes.

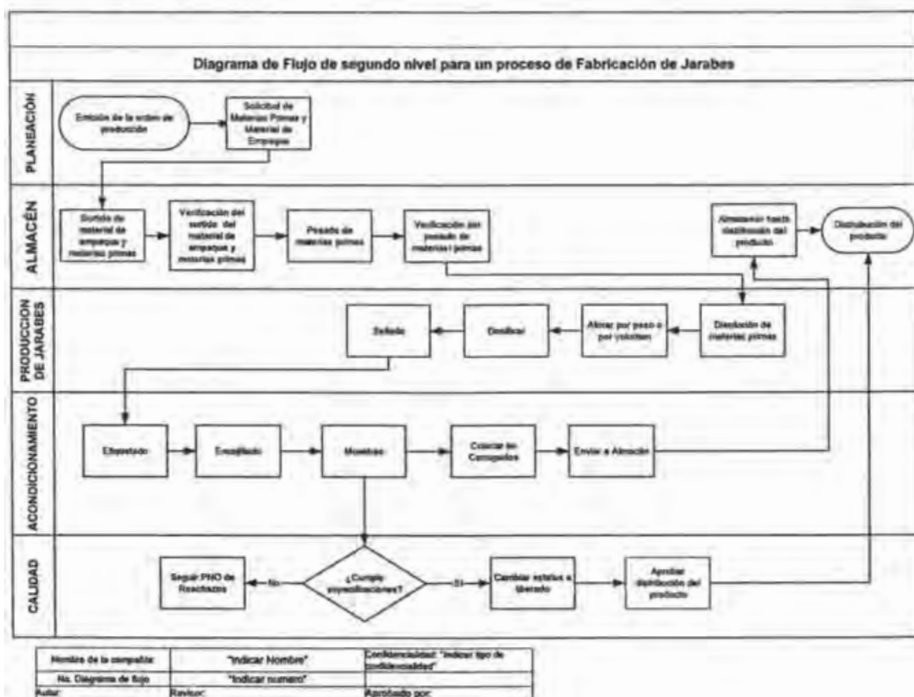


Figura 11 Ejemplo de diagrama de Flujo con identificación

Una vez que se ha concluido la elaboración de los diagramas de flujo en sus distintos niveles el facilitador o líder de Subsistema reúne la información y emite un reporte del trabajo realizado por su equipo.

El éxito de esta fase dependerá de la colaboración multidisciplinaria de los miembros del equipo para realizar el mapeo de los procesos "tal y como se encuentran" y no esperando reflejar el estado en el que se esperaría encontrarlos

5.3.1. Identificación de Lagunas

Una vez que se han elaborado los diagramas de flujo de los procesos en sus distintos niveles de profundidad, la siguiente tarea es el identificar las áreas de oportunidad que nos separan del estado ideal, en que debiera encontrarse el sistema, que en adelante llamaremos "lagunas".

Existen varias maneras para identificar esas áreas de oportunidad de los procesos, algunas de ellas podrán percibirse desde la misma elaboración del diagrama de flujo, otras más serán visibles durante las reuniones del equipo y otras pueden ser del conocimiento de los integrantes del equipo previo a la elaboración del diagrama de flujo. Si bien los mecanismos de identificación son diversos, la propuesta a utilizar en este trabajo se basa en aprovechar los diagramas de flujo ya construidos y en una forma visual, mostrar el número e impacto de las mismas en el proceso

Previo a la identificación de lagunas deberá determinarse por el Departamento de Calidad el alcance regulatorio del programa ACS, es decir deberá realizarse una análisis de las regulaciones relacionadas con el sistema, a fin de considerar todos los aspectos con los que el sistema debe cumplir.

La primera actividad a realizar posterior a la elaboración de diagramas de flujo del proceso actual es comparar con el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) que regula esta actividad y registrar las diferencias, seguido de un análisis de la regulación aplicable que se indique de acuerdo a la revisión realizada por el Departamento de Calidad. También es válido que la organización decida analizar las políticas y lineamientos de la organización. (Figura 12)

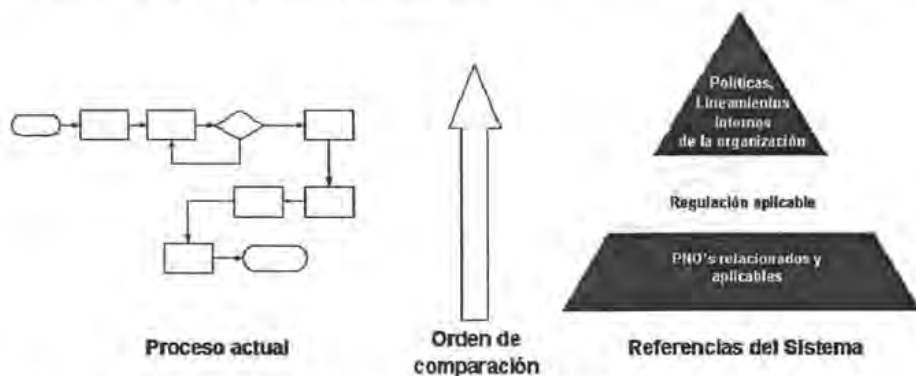


Figura 12 Orden de comparación de comparación de los procesos con las referencias del sistema

Con los resultados de esta evaluación y determinado el alcance regulatorio del sistema, deberán obtenerse copias de la legislación aplicable y distribuirse entre los líderes de sistemas y líderes de subsistemas para que se realice una evaluación de los mismos y comience el análisis de lagunas.

Este análisis de lagunas estará basado en identificar propiamente que aspectos no se cumplen bajo el sistema actual y que etapa o etapas del proceso están siendo afectadas por la misma. De tal manera que en conjunto los miembros del equipo analicen la laguna y el impacto en el sistema.

Para identificar dichas lagunas se recomienda continuar con las sesiones de trabajo entre los integrantes del equipo y que se revisen las regulaciones aplicables al sistema, y de esta forma se localice cada aspecto que no observe concordancia con las mismas, y se registre la desviación identificándola dentro del diagrama de flujo elaborado anteriormente.

Es conveniente que de igual forma se asocien los procedimientos relacionados con la actividad que se describe. Esto facilitará la identificación los planes de acción como se mostrará más adelante. A continuación se muestra un ejemplo de la propuesta arriba señalada, considerando el ejemplo anterior del proceso de fabricación de Jarabes.

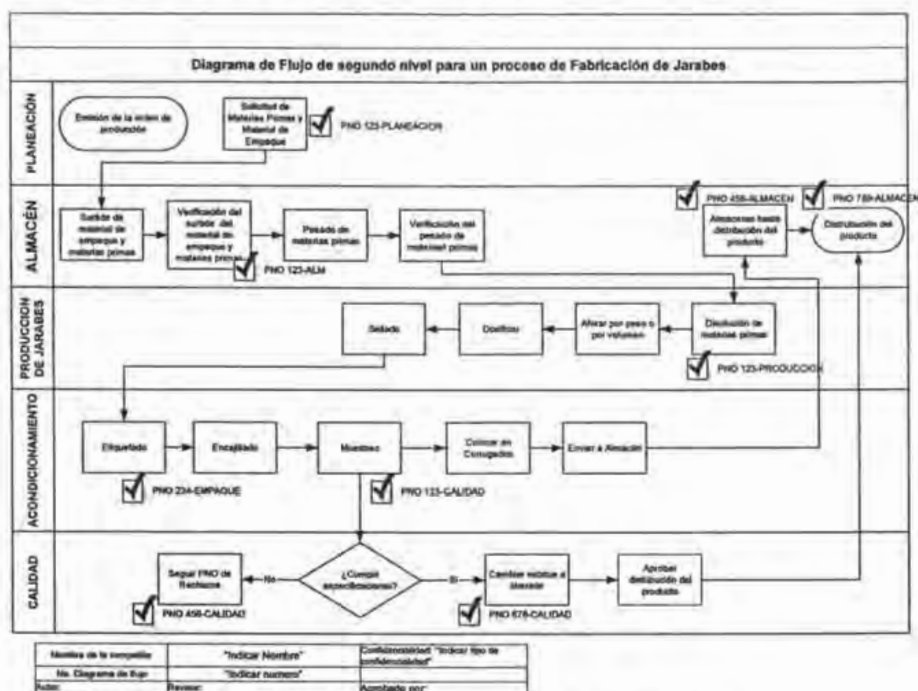


Figura 13 Identificación de los procedimientos aplicables en un diagrama de flujo

La propuesta de este trabajo es que sobre el diagrama de flujo que se analice, se identifiquen todas las lagunas encontradas, ayudándose de representaciones que faciliten la rastreabilidad y visualización de las mismas de tal manera que sea fácilmente perceptible para los involucrados y en éste sentido se establezcan planes de acción. Para facilitar la rastreabilidad debe usarse una codificación para identificar a la laguna lo cual será una referencia rápida que nos permita conocer el origen de la laguna y el diagrama de flujo al que esta asociada.

Es conveniente que simultáneamente a la identificación de lagunas, estas sean clasificadas como se discutirá en el siguiente capítulo. De tal forma que puedan registrarse en el diagrama de flujo las lagunas ya clasificadas

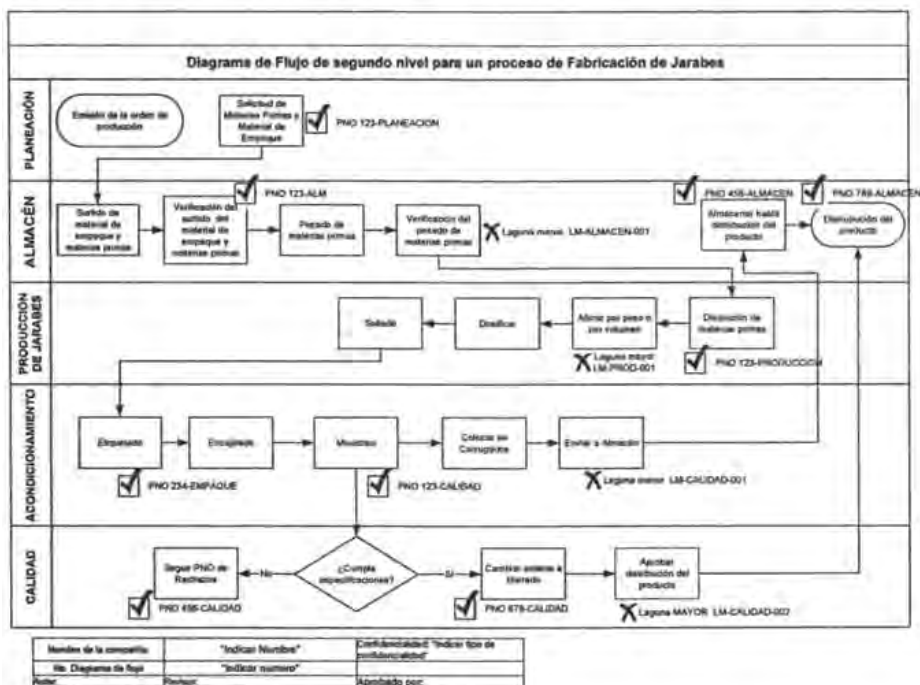


Figura 14 Identificación de lagunas en un diagrama de flujo

El ejercicio de identificación de lagunas será tan extenso como regulaciones inherentes al sistema existan. Por ello es conveniente tener un programa de trabajo por sistema que se evalúe, a fin de facilitar el seguimiento del progreso de la revisión del sistema. Es importante que durante la identificación de lagunas, no se menosprecien las desviaciones encontradas, pues si bien, algunas de ellas son tan simples como la modificación de un PNO o tan complejas que involucren la completa reingeniería del proceso, todas ellas deberán evaluarse en términos de su impacto en el sistema y otros que pudieran estar involucrados, ya que posteriormente se diseñarán estrategias para alcanzar el cumplimiento del sistema mediante la remediación de esas lagunas.

5.4. Fase IV. Análisis de Lagunas

Como resultado de la comparación de las prácticas actuales con lo esperado por la regulación, se tendrá una gran cantidad de información que revisar y analizar.

Uno de los primeros hallazgos evidentes del sistema es que pueden existir uno o más procedimientos redundantes o inconsistentes. Otro hallazgo común dentro del análisis que realizamos es identificar la ausencia de procedimientos, para actividades que se consideraban "dominadas" por el personal y que por ende se tenía la percepción de que no era necesario reflejarlas documentalmente en un procedimiento para estandarizarlas.

El visualizar estas observaciones de manera sistémica, permite evaluar si esto que se encontró durante la revisión de actividades en un sistema o subsistema, es aplicable al resto de ellos. Cabe señalar que frecuentemente es así. En este sentido, en cualquiera de los casos mencionados en el párrafo anterior, es perceptible que se trata de una falla o falta de un sistema eficiente de la administración de la calidad al permitir que se cree uno o más lineamientos por separado para un mismo objetivo, lo que también evidencia una falta de difusión de la información

Tanto en la fase de identificación de lagunas, como en la revisión de las mismas, puede ocurrir que se detecten áreas de mejora no necesariamente vinculadas con la metodología ACS y que se emitan sugerencias para mejorar el sistema ú otras inquietudes de interés de los participantes. En estos casos es labor del facilitador o líder del subsistema registrar todas estas aportaciones para discutir las en un momento posterior y no distraer la atención del objetivo principal que deberá ser el identificar las lagunas.

Algunas de las lagunas identificadas tienen diferente impacto sobre el sistema y el cumplimiento del mismo, por ello es conveniente distinguir entre ellas, a fin de destinar los recursos en función de la prioridad de las mismas.

5.4.1 Clasificación de lagunas

Como se comentó anteriormente, generalmente no es posible remediar las lagunas identificadas en el sistema de forma inmediata, por lo que surge la necesidad de diferenciar entre ellas usando diferentes criterios, que pueden ser: tiempo de remediación, complejidad de la tarea, recursos asociados, estrategia de la organización, etc.

Una primera aproximación puede ser el seleccionar las "mayores" y las "menores" Las lagunas "mayores" deben entenderse como las que tiene un alto potencial de impacto en la calidad de los productos, el cumplimiento con la regulación aplicable, y/o el sistema de calidad, y que finalmente podrían derivar en una observación regulatoria. Por ejemplo la utilización inadecuada de equipos críticos, la ausencia de verificación de etapas críticas, la no alineación con los conceptos de Calidad, el no realizar actividades requeridas por la legislación correspondiente, etc.

Una laguna "menor" se refiere a aquellas que, si bien no tienen un impacto potencial directo sobre la calidad del producto no reflejan las prácticas reales y pueden ser motivo de mejora al sistema, o pueden tratarse de actividades que si bien no se realizan

directamente existe manera de obtener el mismo resultado, por medio de otro mecanismo que no es la fuente ó referencia primaria.

Como puede verse, el criterio a emplear puede ser variado. En este trabajo se pretende mostrar una forma que sea sencilla, ágil y sobre todo que distinga entre las de mayor impacto al sistema en términos de cumplimiento.

En este sentido, se recomienda que se enlisten las lagunas identificadas en el Sistema o Subsistema para posteriormente evaluar una a una con el criterio elegido. Para facilitar esta actividad se sugiere diseñar un mecanismo que asegure la consistencia en evaluación de todas ellas.

Dentro de este trabajo se propone reflejar los criterios adoptados dentro de un árbol de decisión, pues de esta forma se permite visualizar el flujo a seguir para discernir entre varias opciones. En la figura 15 se muestra un ejemplo de árbol de decisión considerando los lineamientos estándar de una firma farmacéutica, considerando la existencia de lagunas mayores y lagunas menores.

Se recomienda que una vez que se han clasificado las lagunas se identifiquen en el diagrama de flujo construido mostrando su prioridad, esto ayudará a visualizar esos sistemas y/o etapas donde se requiere una atención inmediata.

Es conveniente también que se documente debidamente la laguna y su clasificación para futuras referencias, como mínimo debe contener la fecha, clave de la laguna, nombre de los integrantes de equipo de trabajo, descripción de la laguna, referencia que dio origen a la laguna (se refiere a la regulación aplicable, procedimiento, lineamiento, etc), clasificación, clave o código del diagrama de flujo de donde surgió la laguna, plan de acción, responsable y fecha compromiso.

Una vez que se han identificado las lagunas, es importante no perderlas de vista dentro de los procesos, se considera conveniente el asignarles una clave única que evite que se confundan con otras. Para ello, la organización a través del líder del proyecto deberá diseñar un sistema de identificación adecuado, similar al empleado en la elaboración de los diagramas de flujo, el cual además involucra el documentar correctamente la descripción de la laguna para darle el seguimiento a las actividades

Cabe señalar que una vez que se ha concluido la fase de clasificación de lagunas la siguiente etapa es asignar prioridades a aquellas que tienen un mayor impacto en el sistema o subsistema y destinar recursos para remediarlas.

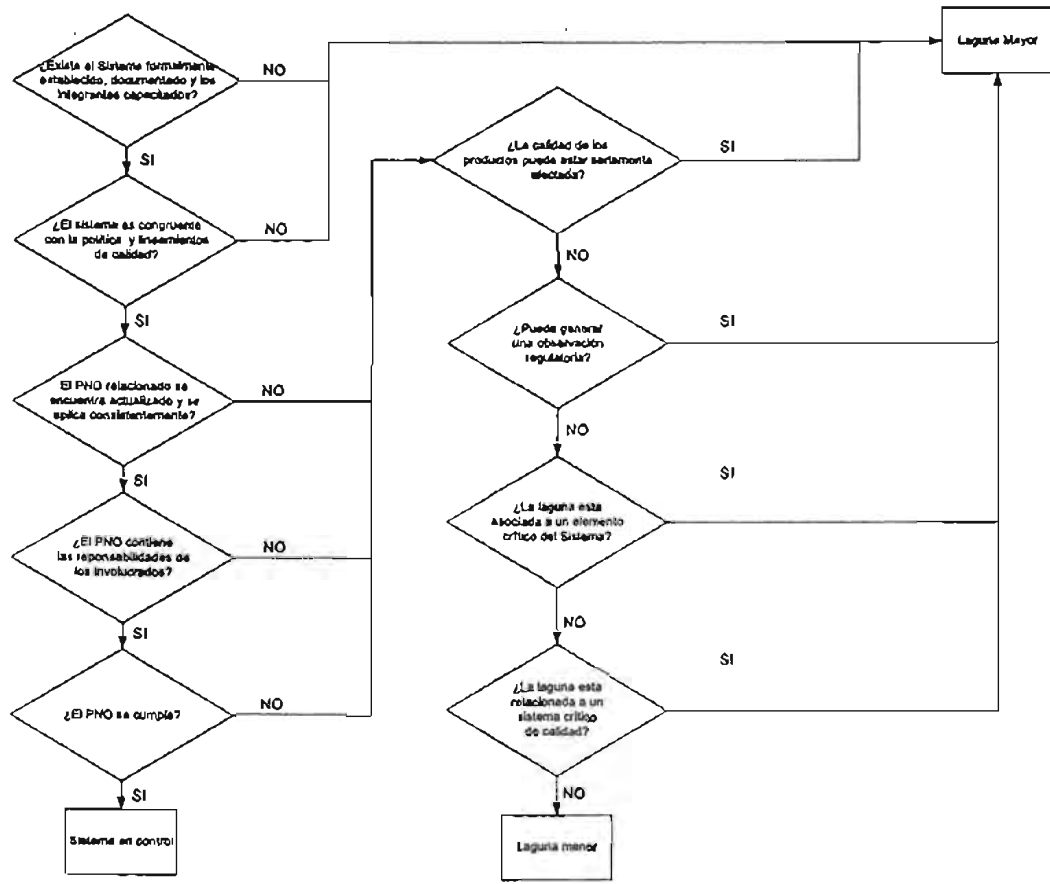


Figura 15 Árbol de decisión para clasificación de lagunas

5.5. Fase V. Acciones Correctivas

Esta etapa es crítica dentro del proceso de análisis de lagunas, pues es en ella donde se realiza un análisis del trabajo de los equipos que participan en la implementación del programa de Administración de la Calidad por Sistemas.

El grupo de trabajo asignado al análisis de los sistemas está conformado por los expertos o por el personal que ejecuta las funciones de manera cotidiana. Basados en su experiencia, son ellos quienes mejor conocen el sistema y quienes pueden proponer la mejor solución ante una laguna identificada, que en muchos casos no solo es una actividad.

Al identificar la laguna, describirla, clasificarla y asignarle prioridad, el equipo de trabajo está sensibilizado ante ella y conoce el impacto de la misma. En ese sentido las acciones que propongan generalmente llevarán a la remediación final, sin embargo debe cuidarse que no se encuentren fuera del alcance y/o misión, visión de la organización.

Las actividades contenidas en el plan de acción deben ser concretas, objetivas y alcanzables para garantizar la eliminación de la laguna y la remediación del Sistema y/o Subsistema, para ello deben tener un responsable asignado. Es importante que las lagunas y el plan de acción sean cuidadosamente redactados para que se facilite su comprensión y posterior ejecución.

Un error frecuente es asignar tiempos ideales para la realización de la actividad, sin planear adecuadamente las tareas adicionales en espacio y tiempo con las que puede coincidir el plan de acción para la remediación de lagunas, por ello los grupos de trabajo deberán trabajar en detallar cada plan de acción y proponer los tiempos estimados reales para la conclusión de las actividades.

El plan de acción para remediar una laguna es variable y depende de la complejidad de la misma, ya que puede involucrar desde el cambio de un procedimiento hasta la compra de nuevo equipo o una re-estructuración organizacional por lo que debe ser evaluado en conjunto con la Gerencia a fin de sensibilizarlos ante la importancia del mismo e involucrarlos en el plan ya que en todo el programa y en particular en esta etapa su papel es fundamental. Se recomienda que al menos la Gerencia de Calidad y la Gerencia de Operaciones participen en este proceso.

Dentro de las funciones de la Gerencia se encuentra el establecer el calendario de implementación de acuerdo a las necesidades de la organización y con un punto de vista de impacto al negocio, deberán contemplarse en todo momento los recursos asociados a estas actividades así como el tiempo requerido o programado para ejecutar cada una de ellas.

Como se comentó previamente, es importante que una vez que la laguna tiene un código que la identifique, se coloque este mismo en la etapa del diagrama de flujo donde se encuentra la laguna para que se visualice mejor el estado del proceso. Esto puede ser de gran utilidad para identificar de manera visual que pasos o etapas requieren de mayor atención.

A través del sistema de identificación de las lagunas se realiza un seguimiento de toda su evolución; es decir, desde su identificación hasta su remediación. Por ello también es importante que se identifiquen todos los procedimientos asociados al diagrama de flujo del Sistema para contemplarlos como referencias que pueden ser afectadas por todos los cambios que se le realicen al diagrama de flujo.

Es conveniente que el coordinador de la implementación del programa de Administración de Calidad por Sistemas (ACS) provea retroalimentación constante a la Alta Gerencia informándole el progreso del programa y comunicando cualquier desviación a los planes de acción; de esta forma es posible identificar oportunamente posibles retrasos y asignar prioridades y recursos en función de la complejidad y el avance de los mismos.

Debido a que algunas de las lagunas pueden tener un alto impacto sobre la organización, llevándola incluso a una potencial observación de parte de la autoridad regulatoria, es necesario que todas las desviaciones a las fechas compromiso o modificaciones a los planes de acción originales deben ser del conocimiento de la Alta Gerencia para poder tomar decisiones adecuadamente y reorientar recursos cuando sea requerido.

5.6. Fase VI. Mantenimiento

Una vez que se ha implementado el programa, y se han logrado remediaciones progresivas en los Subsistemas, es importante mantener ese estado y evitar regresar el estado inicial. Por lo que se requiere contar con controles que eviten esta situación.

Como parte del control del programa se involucran actividades como la documentación adecuada de la conclusión de planes de acción y la remediación de lagunas. Esto tiene impacto sobre otros documentos como PNO's relacionados, instrucciones de Fabricación, lineamientos, etc y que paralelamente afectan a los nuevos documentos que hemos generado, que son los diagramas de flujo

Tan pronto se ha remediado una laguna, deben actualizarse los flujogramas asociados para reflejar las prácticas actuales. Es importante mencionar que el sistema de procedimientos debe estar alineado en todo momento con las modificaciones realizadas, para que se actualicen al mismo tiempo los flujogramas y los procedimientos. Si no se tiene implementado un sistema que garantice esta comunicación, es importante crearlo o mejorarlo; incluso antes de que se comiencen a remediar lagunas.

Lo anterior es crítico, ya que la no actualización simultánea de estos documentos, podría regresar al Sistema al estado inicial, además de provocar en el personal involucrado en la implementación una percepción de poco valor hacia su trabajo.

La mejor práctica es estandarizar las actividades asociadas a los subsistemas, es decir tener una referencia de qué es lo mínimo necesario que se requiere de cada subsistema, mostrando al menos lo siguiente:

- a) Requisitos críticos de cumplimiento. Listar todas las actividades que se requieren desde el punto de vista regulatorio; numerar los lineamientos del sistema; el objetivo del mismo; etc.
- b) Los entregables primarios del subsistema. Listar los documentos, o reportes necesarios que deben surgir de este subsistema y que pudieran ser solicitados por la autoridad regulatoria.
- c) Las funciones principales y las responsabilidades del personal involucrado. Mencionar cada una de las actividades esperadas del personal involucrado con el subsistema.
- d) Los tópicos de desempeño que son críticos. Señalar los aspectos de cumplimiento crítico que deben considerarse o de lo contrario pueden resultar en una sanción para la organización.
- e) Normas, leyes, procedimientos, políticas y guías. Mencionar todos los documentos que apliquen al subsistema y que servirán como referencia, deben mencionarse tanto los externos como los internos. Es decir, si la organización exporta productos a otra nación, deberán considerarse los requerimientos de esa localidad para tomarlos en cuenta como parte de los requisitos necesarios para el cumplimiento.
- f) Un ejemplo de procedimiento normalizado de operación. Deberá contener todos los aspectos a realizar y considerar como parte del subsistema.
- g) Un ejemplo de flujograma. Mostrará los pasos a seguir para desarrollar el proceso.

Cabe mencionar que, éste instrumento es de particular utilidad para la organización, ya que le permite a cualquier persona no directamente involucrada el conocer el subsistema rápidamente y ajustar en un momento dado las prácticas vigentes, a pesar de no haber estado involucrado con la implementación del programa.

La ventaja de estandarizar las prácticas de los subsistemas se demuestra durante el desarrollo de auditorías internas, al servir como un marco de referencia con el cual evaluar las prácticas de un subsistema, pues le permite al auditor, quien no necesariamente debe ser experto en el subsistema, visualizar el propósito del mismo y en ese sentido, pueda retar el cumplimiento del subsistema ante una potencial inspección por sistemas.

El cierre de las lagunas debe proporcionar evidencia documental de que se han realizado las actividades necesarias para remediar la laguna identificada durante el proceso de implementación.

Se recomienda que todos los cierres de lagunas sean revisados y verificados por los líderes del sistema, para garantizar el cumplimiento del mismo.

Una vez que se ha documentado el cierre de las lagunas, deberá informarse al Coordinador del programa de ACS para que sea actualizado el sistema de seguimiento y reflejar el estatus de los sistemas.

5.6.1 Mantenimiento del Programa ACS

Como se mencionó en el punto 5.6 uno de los aspectos críticos para el buen funcionamiento del programa ACS es el lograr la actualización simultánea de los procedimientos y de los mapas de proceso que le apliquen, para mostrar en todo momento las prácticas vigentes.

Para lograr lo anterior se recomienda diseñar un sistema que permita mantener el control de cambios para el sistema de procedimientos que implique la necesaria revisión y actualización de los diagramas de flujo y los procedimientos. Además de proveer un historial de las lagunas del programa ACS.

Cada vez que se emita un nuevo documento (procedimientos, regulaciones, guías, políticas, etc.) que afecte al sistema, debe evaluarse previamente su impacto en el cumplimiento del mismo. Esta actividad deberá ser parte de las funciones del líder del Subsistema.

Finalmente es necesario contar con un sitio donde los diagramas de flujo se encuentren accesibles para el personal que los necesite y pueda consultar las actividades que se desprenden de un sistema. Es importante resaltar la importancia de que todos los diagramas de flujo cuenten con las consideraciones mencionadas en la Fase III " Mapeo de los procesos". Adicionalmente a estas consideraciones, deben tomarse en cuenta algunas otras para el sistema que administre los diagramas de flujo, por ejemplo: Generar un reporte de los diagramas de flujo por sistema; el procedimiento que describa el control de los mismos; el sistema que asegure la revisión periódica y actualización; y almacenarse en un sistema controlado similar al de los procedimientos.

Se recomienda generar un procedimiento donde se describan todas estas consideraciones.

6. APLICACIÓN

Para comprobar si la metodología propuesta en este trabajo es útil para identificar áreas de oportunidad en los sistemas, clasificarlas, proponer planes de acción, resolverlas y enfrentar una auditoría por sistemas; se realizó un ejercicio en una firma farmacéutica de origen Nacional con especialidad en la producción de formas farmacéuticas líquidas no estériles, considerada como mediana empresa al contar con menos de 500 empleados, con volúmenes de producción ligeramente superiores a los 50 millones de unidades anualmente y ventas anuales cercanas a 110 MDD y cuya finalidad era aprobar una inspección por sistemas basada en el enfoque de la FDA.

Se definió como variable independiente el uso de la metodología descrita para alcanzar cumplimiento por sistemas y como variable de respuesta el número de observaciones encontradas en los sistemas. El criterio para contabilizar estas observaciones fue que motivaran la generación de una Forma 483³ y consecuentemente evidenciaran una desviación crítica y/o mayor de la organización.

Como referencia para verificar el cambio resultado de la implementación de la metodología propuesta, se realizó una auditoría de tercera parte a la organización cuyo enfoque fuera por sistemas, en este sentido se obtendrían los resultados iniciales de la organización, expresados como número de observaciones que originarían una Forma 483. Se identificaron 28 observaciones, que evidentemente dificultaban el demostrar el cumplimiento de la organización con BPF's bajo un enfoque sistémico

A continuación se muestra el número de observaciones encontradas y el subsistema relacionado.

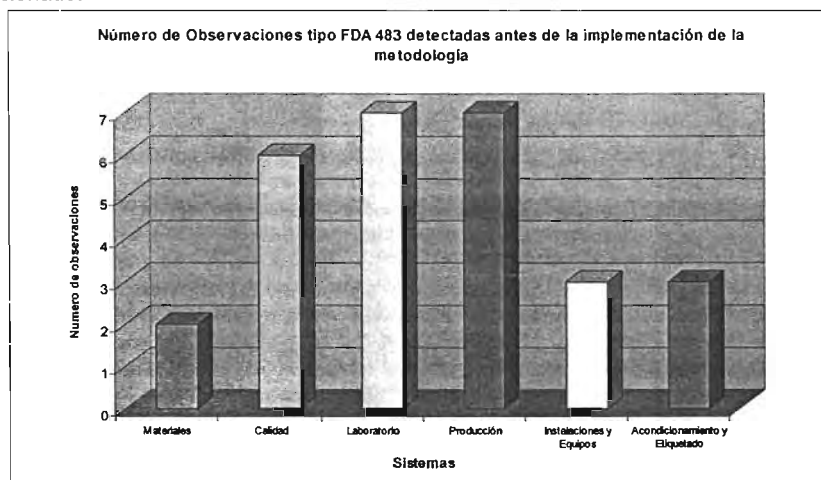


Figura 16 Lagunas identificadas por Sistema previo a la implementación de la metodología

³ Las Formas 483 son utilizadas por la FDA para registrar las observaciones detectadas por el auditor y son determinantes para dictaminar el cumplimiento de la organización con la regulación.

En forma general las observaciones identificadas por la auditoría de tercera parte son similares a las reportadas por FDA como fallas más frecuentes de los Sistemas y que pueden provocar una acción regulatoria.[33]:

Tabla 2 Fallas más Frecuentes en los Sistemas de la Organizaciones Farmacéuticas

Sistema de Calidad

- Patrón de falla al revisar/aprobar procedimientos
- Patrón de falla al documentar la ejecución de las operaciones requeridas
- Patrón de falla al revisar la documentación
- Patrón de falla al realizar investigaciones y resolver discrepancias / fallas / desviaciones/ quejas.
- Patrón de falla al asegurar el cumplimiento de otros sistemas con BPF's y PNO's.

Sistema de Materiales

- Liberación de materiales para uso o distribución que no esta conforme a las especificaciones establecidas.
- Patrón de falla al conducir un análisis específico de identidad para los componentes
- Patrón de falla al documentar la investigación de discrepancias
- Patrón de falla para establecer / seguir un sistema de control para implementar cambios en las operaciones de manejo de materiales
- Falta de validación de sistemas de agua dependiendo de la forma farmacéutica de que se trate.
- Falta de validación de sistemas de cómputo

Sistema de Producción

- Patrón de falla para establecer / seguir un sistema de control para implementar cambios en las operaciones del sistema de producción
- Patrón de falla al documentar la investigación de discrepancias
- Falta de validación de procesos
- Falta de validación de sistemas de cómputo
- Patrón de falla en registros de producción incompletos o no disponibles
- Patrón de no conformidad en las especificaciones establecidas de control en proceso, pruebas y/o especificaciones

Instalaciones y Equipo

- Contaminación con microorganismos objetables, reactivos tóxicos u otros fármacos o químicos, o alto riesgo de potencial contaminación de fuentes como aire ó equipo contaminado

- Patrón de falla al validar los procedimientos de limpieza para equipos no dedicados. Falta de demostración de la efectividad de la limpieza del equipo dedicado.
- Patrón de falla al documentar la investigación de discrepancias.
- Patrón de falla para establecer / seguir un sistema de control para implementar cambios en los equipos.
- Patrón de falla al calificar los equipos, incluyendo equipo de cómputo

Acondicionamiento y Etiquetado

- Patrón de falla para establecer / seguir un sistema de control para implementar cambios en las operaciones de Acondicionamiento y / o etiquetado.
- Patrón de falla al documentar la investigación de discrepancias.
- Falta de validación de sistemas de cómputo
- Falta de control de las operaciones de Acondicionamiento y etiquetado que pueden provocar una potencial mezcla ó falta de información en los productos.
- Falta de validación de los procesos de Acondicionamiento.

Sistema de Laboratorio

- Patrón de falla para establecer / seguir un sistema de control para implementar cambios en las operaciones del Laboratorio
- Patrón de falla al documentar la investigación de discrepancias.
- Falta de validación de sistemas de cómputo y / o sistemas automatizados de recolección de datos.
- Patrón de inadecuadas prácticas de muestreo
- Falta de metodologías analíticas validadas
- Patrón de falla al seguir los procedimientos analíticos validados
- Patrón de falla para seguir el procedimiento de fuera de especificaciones
- Patrón de falla para recuperar los datos originales previos al dictamen
- Falta de estudios de estabilidad como lo indican los métodos.
- Patrón de falla al seguir los programas de Estabilidad.

Estos resultados se tomaron como referencia del estado inicial de los Sistemas de la organización.

La duración de la implementación de la metodología fue de 18 meses aproximadamente, considerando 6 Sistemas: Calidad, Producción, Laboratorio, Acondicionamiento y Etiquetado, Instalaciones y Equipo y finalmente Materiales, de los cuales se generaron 20 subsistemas.

Dentro de la implementación, el primer paso fue determinar el alcance de los sistemas que aplicaban a la organización (por sus funciones) y posteriormente se identificaron los sistemas existentes en la organización y se agruparon aquellas actividades que deberían ser consideradas parte del sistema correspondiente. A manera de ejemplo se muestran los resultados de este análisis para el sistema de Calidad:

Tabla 3 Organización de actividades por Sistemas

Actividades realizadas antes de la agrupación en el sistema de Calidad	Actividades contenidas en el sistema de Calidad después de agruparlas
Manejo de Quejas de Calidad y servicio a clientes	Revisión Anual de Producto
Manejo de No Conformidades	Revisión de Quejas (Médicas y de Calidad)
Control de Cambios	Manejo de No conformidades
Rechazos	Control de Cambios
Estabilidad de Producto	Reprocesos / retrabajos
Cuarentenas	Devoluciones
Validación	Rechazos
Auditorías internas	Cuarentenas
Liberación de Líneas	Validación
Prácticas de Laboratorio	Capacitación
Estabilidad de Producto	Auditorías (Internas y a proveedor)

Es evidente que varias actividades a pesar de pertenecer al sistema de Calidad, eran realizadas por áreas distintas a ésta. Cuando esto se presentó a la Alta Gerencia se realizó un proceso de análisis para determinar si sería conveniente realizar re-estructuraciones tanto en el sistema de Calidad como en los cinco sistemas restantes, debido que la situación era similar en ellos.

Se decidió no realizar cambios mayores como re-estructuración de funciones y personal, debido a que esto complicaría en un momento dado la implementación de la metodología ACS. Sin embargo, la Alta Gerencia asumió el compromiso de apoyar las iniciativas que surgieran de cada una de las de los sistemas aunque no reportaran directamente a los departamentos.

Debido a que resultaba complejo el ejecutar la metodología para todas las actividades descritas, se decidió tomar como base un par de sistemas para implementarla y verificar su resultado, para que posteriormente se aplicara al resto de los sistemas. Los sistemas seleccionados fueron el Sistema de Calidad y el Sistema de Producción, ambos se subdividieron en subsistemas para mejorar la administración y facilitar la revisión de los mismos y cubrir el alcance descrito en la sección 4.2. A manera de ejemplo se muestran los subsistemas que integraron el sistema de Calidad y de Producción:

Tabla 4 Subsistemas de Calidad y Producción

Sistema de Calidad	Sistema de Producción
Revisión Anual de Producto	Controles en Proceso
Revisión de Quejas (Médicas y de Calidad)	Documentación
Manejo de No conformidades	Prácticas de Fabricación
Control de Cambios	
Liberación de Producto	
Validación	
Capacitación	
Auditorías (Internas y a proveedor)	
Administración de calidad	
Reporcesos / Retrabajos	

Para los 20 subsistemas derivados de los 6 Sistemas, se aplicó la metodología propuesta y se obtuvieron una serie de resultados que por la extensión de los mismos, en este trabajo sólo se presentará a manera de ejemplo, los resultados de la aplicación de la metodología propuesta en el subsistema de "Manejo de No Conformidades" y en particular, sólo se mostrarán los relacionados con el Manejo de No Conformidades en producción. En el siguiente apartado se describirá brevemente la clasificación de las No Conformidades y la función del sistema para el manejo de las mismas.

En la siguiente tabla se muestran en forma resumida los resultados de la implementación de la metodología.

Tabla 5 Observaciones encontradas por Sistema durante la implementación de la metodología

Sistema	Número de Observaciones Mayores	Número de Observaciones Menores	Otros
Materiales	9	15	4
Calidad	7	23	7
Laboratorio	14	31	11
Producción	11	9	9
Instalaciones y Equipos	4	18	2
Acondicionamiento y Etiquetado	10	17	4

Con las lagunas identificadas, se diseñaron los planes de acción que remediarían el Sistema y que fueron aprobados por los líderes de Sistema y Subsistema, así como por la Alta Gerencia, el seguimiento realizado para garantizar el cumplimiento se realizó con reuniones periódicas con la Alta Gerencia, donde el Coordinador del programa mostraba el progreso de los resultados.

Paralelamente se mejoró el Sistema de Procedimientos al incorporar un mecanismo que asegurara el mantener las mejoras alcanzadas en la remediación y que llevaron a un nivel de cumplimiento a los sistemas. En esta forma, se logró que todos los procedimientos tuvieran asociado un diagrama de flujo, que a su vez forma parte de un Sistema; y que siempre que fuera necesario modificar el procedimiento se hiciera lo mismo con el diagrama de flujo previa aprobación del líder del Sistema. De esta forma se aseguro que

cualquier cambio requiere una evaluación de su impacto sobre el Sistema y en caso de aplicarlo, se toman las medidas para implementarlo y no afectar el estado de cumplimiento del Sistema.

Finalmente para asegurar el nivel de cumplimiento y evitar regresar al estado inicial del Sistema, se desarrollaron los "Estándares de Subsistema" que son documentos que concentran toda la información crítica del Subsistema y que serán fuente de referencia obligada para comprender el mismo. Se realizaron 20 en total (uno por cada Subsistema) y fueron publicados en forma electrónica para facilitar el acceso de los mismos al personal.

Como resultado de esta metodología, el subsistema de auditorías también sufrió modificaciones, una de las cuales lo constituyó el integrar un equipo multidisciplinario de que participara en las auditorías, que no necesariamente eran expertos en el Sistema y Subsistemas que auditaban, por lo que los "Estándares de Subsistema" constituyeron un factor valioso que permitió que este personal rápidamente acudiera al documento para comprender mejor el Subsistema y facilitar la auditoría, pues estaba en mejores condiciones de revisar los lineamientos críticos, conocer los "entregables del sistema", evaluar el desempeño de las funciones de los participantes, etc. Esto incidió directamente en la cultura de la organización mejorando el Subsistema de auditorías al orientarlas con un enfoque sistémico.

Una vez que se logró la remediación de los Subsistemas, basado en la metodología descrita en este trabajo, la Alta Gerencia solicitó nuevamente la realización de una auditoría de tercera parte con un enfoque por Sistemas. El propósito de este ejercicio fue el demostrar la efectividad de la metodología y por ende el cumplimiento de Sistemas. En la siguiente figura se muestran los resultados de la auditoría:

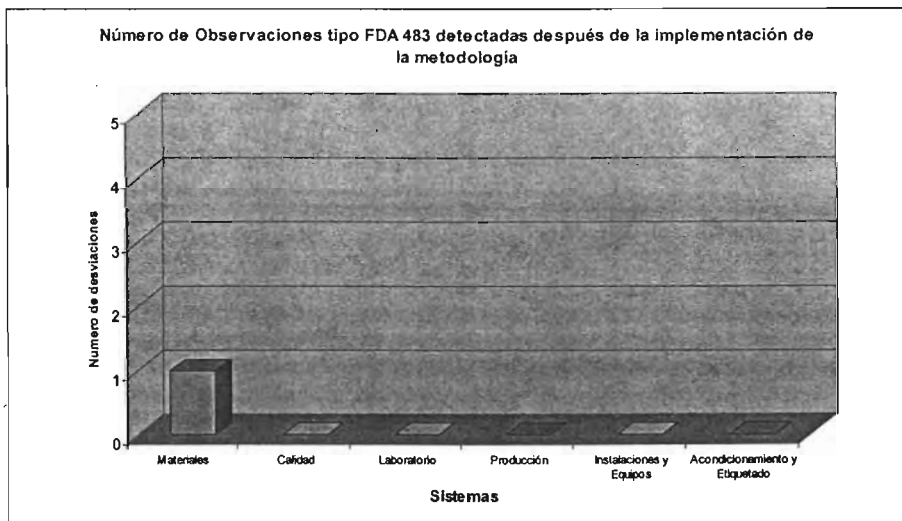


Figura 17 Lagunas identificadas por Sistema posterior a la implementación de la metodología

Es importante mencionar que durante la auditoría de tercera parte se realizaron 6 recomendaciones verbales de parte del auditor, pero que él consideraba como deseables, y ninguna de estas representaba la generación de una forma 483. Debe destacarse también que la única observación identificada en el sistema de Materiales no está claramente expresada en la regulación que sigue FDA (CFR 21, parte 211) ni en la regulación mexicana. Sin embargo existen controles que de forma indirecta pueden proporcionar una aproximación que fueron implementados como parte de la implementación de la metodología.

6.1. Resultados del Subsistema “Manejo de No Conformidades”

Si bien en la legislación actual para la Industria farmacéutica en México no es muy clara sobre el manejo de las No conformidades, en el proyecto de modificación de la NOM 059-SSA-1993 [44] afortunadamente se aclaran muchos de los conceptos que en la versión vigente de la Norma no se encuentran puntualmente señalados. Sin embargo aún no es oficial este documento. Recientemente el Comité Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación creó una guía para el Manejo de las No Conformidades.

La Guía para el manejo de las no conformidades del CIPAM, define a la no conformidad como “el incumplimiento de requisitos previamente especificados” concepto que esta alineado con el manejado por ISO 9000:2000 “Sistemas de Gestión de la Calidad-Fundamentos y Vocabulario” [6]. Al hablar de requisitos, se pretende incorporar todos aquellos parámetros regulatorios, especificaciones internas, necesidades del cliente, políticas y requerimientos internos de la organización, mismos que en su conjunto buscan el puntual cumplimiento de la Buenas Prácticas de Fabricación

En el mismo documento se propone una clasificación que coincide con el manejo de las no conformidades en la organización donde se realizó el estudio. Esta clasificación distingue a las desviaciones como: internas y externas [6], aunque ambas suponen que hubo una falta de cumplimiento a las BPF's, se diferencian por el momento en que son detectadas

En este sentido, como desviaciones internas se consideran a todas aquellas que se presenten antes de que el producto salga de la organización para ser distribuido en el mercado e incluyen:

- a)Desviaciones
- b)Retrabajos
- c)Reprocesos
- d)Resultados fuera de especificaciones
- e)Observaciones provenientes de auditorías

Las desviaciones externas son las que se presentan una vez que la organización ha distribuido el producto en el mercado e incluyen:

- a)Quejas
- b)Devoluciones
- c)Retiro de producto del mercado.

Aunque el subsistema de Manejo de No Conformidades considera el manejo de desviaciones internas y externas, para fines ilustrativos de este trabajo, sólo se mostrarán los resultados del manejo de las desviaciones internas, en particular las desviaciones en proceso ó comúnmente denominadas desviaciones.

6.1.1 Fase I.

Se proporcionó la capacitación sobre la metodología descrita en este trabajo a los participantes de los Sistemas de Calidad y de Producción, y se nombraron a los respectivos líderes de sistema. A su vez, se definió la forma de reportar los avances del proyecto y el coordinador del programa asesoró constantemente a ambos líderes. En igual forma se definió la frecuencia de reportes a la Alta Gerencia sobre el progreso del programa.

Durante la capacitación en la metodología se definieron los roles y responsabilidades de los participantes (Líderes de sistema, líderes de subsistema, coordinado del programa, participantes y Alta Gerencia). Adicionalmente se comunicó el programa de actividades y las fechas compromiso de término de cada una de las fases.

6.1.2 Fase II.

En la Fase II de la metodología el Coordinador del programa y los líderes de Sistema en conjunto con la Alta Gerencia, decidieron cuál debería ser el alcance del mismo (a que productos, procesos, sistemas, etc. debería aplicarse). Una de las ventajas de la Metodología y del enfoque de sistemas es que la barrera del sistema es arbitraria. Esto significa que la frontera o barrera del sistema es asignada en función de las necesidades de estudio. Este principio de la teoría de Sistemas, le proporciona la flexibilidad al programa de ser aplicable para un solo producto, a una sola área, para uno o más sistemas, para toda la organización ó para uno o más mercados.

Ante esta gama de posibilidades, la Alta Gerencia decidió utilizar eficientemente sus recursos y demostrar que los seis sistemas eran equivalentes en términos de cumplimiento. Es decir, que tenían implementada la misma metodología. Sin embargo optó por aplicar la metodología en dos fases: Una primera que serviría como piloto del programa, en la que sólo se aplicaría al sistema de Calidad y al sistema de Producción y la segunda fase que serviría para completar la implementación del programa en los Sistemas restantes.

Una vez definido al alcance se determinó que regulación aplicaba, para ello se verificaron los mercados a los cuales distribuía medicamento dicha Organización así como la regulación vigente en cada uno de estos. Es importante mencionar que un factor fundamental fue el involucrar a la regulación Norteamericana por ser ésta la más relacionada con el enfoque por Sistemas y por los objetivos de la organización descritos anteriormente.

En forma paralela se comenzó a trabajar con los participantes en el programa y para cada uno de los equipos se definieron los objetivos, el alcance del subsistema donde participaba, las frecuencias de reuniones y el sistema de trabajo de cada uno de ellos. Esta información se concentró en un sencillo "código de conducta" para los participantes y que ayudó para reforzar el compromiso con el programa. A continuación se muestra un ejemplo de documento:

ORGANIZACION DEL EQUIPO DE TRABAJO

Equipo	Facilitador/ Líder de equipo	Sistema	Miembros del equipo	Fecha de inicio	Fecha de término
Manejo de no conformidades	Juan López	Calidad	Arturo Martínez Estela Ramírez	Enero 2004	Junio 2004

Objetivo	Revisar el estado del sistema de manejo de no conformidades
Alcance	Verificar el cumplimiento del sistema en BPF's con la regulación local, regulación de los países a los que se exporta producto, regulación FDA y con las guías internas de la empresa
"Clientes clave"	Gerentes, Jefes y/o Supervisores de las áreas de Manufactura (sólidos), Laboratorio de Control, personal de Aseguramiento de Calidad involucrado en la clasificación de eventos y Comité de desviaciones.
Reglas	<ul style="list-style-type: none"> • Puntualidad en las reuniones • Dos reuniones a la semana con una duración de 2 horas cada una (durante el primer mes, posteriormente solo una reunión semanal). • Estar preparados para las juntas y cumplir con tareas y asignaciones • Llevar minutas de juntas • Evitar interrupciones.
Proceso para comunicar las decisiones	Las decisiones serán evaluadas y comunicadas al líder del sistema y posteriormente a la Alta Gerencia.

PROGRAMACIÓN DE ACTIVIDADES

Plan Preliminar	Fecha propuesta	Fecha de efectividad
Reunión de apertura		
Revisión del alcance		
Mapeo del sistema (1, 2 y 3 nivel)		
Revisión de la regulación aplicable		
Identificación de lagunas		
Proponer planes de acción		
Remediación del Subsistema		

Figura 18 Ejemplo de Documento empleado por los equipos de trabajo para la organización de actividades

Basado en lo anterior, el grupo se reunía para estudiar y revisar los procedimientos relacionados con el subsistema de Manejo de No Conformidades así como la regulación aplicable al subsistema. Respecto a la regulación nacional vigente, debido a la falta de información clara sobre las expectativas de SSA sobre manejo de desviaciones se empleó la Guía CIPAM para el Manejo de No Conformidades [6] y el proyecto de Norma PROY-NOM-059-SSA1-2003 [44], como referencias útiles, y se complementó con las regulaciones americana y demás aplicables basadas en el alcance definido por la organización, tomando siempre el caso más estricto como la mejor práctica para el Sistema.

6.1.3 Fase III.

La primera actividad que desarrolló el equipo fue la creación del diagrama de flujo del subsistema de Manejo de No Conformidades para el caso de las desviaciones internas en ello participaron activamente los integrantes del equipo, que estaba conformado por personal de diferentes áreas, con la característica de que todos involucrados contaban con cierto grado de experiencia en el sistema y con la ventaja de que los integrantes eran tanto “clientes” como administradores del subsistema, por lo que la participación fue más provechosa.

La construcción del diagrama de flujo de primer nivel se realizó basándose únicamente en las prácticas vigentes al momento de elaborarlo, es decir no se pensó en el sistema ideal, o el como debería ser. De tal forma que se tratara de “obtener una fotografía” inicial del estado del subsistema. (ver figura 19)

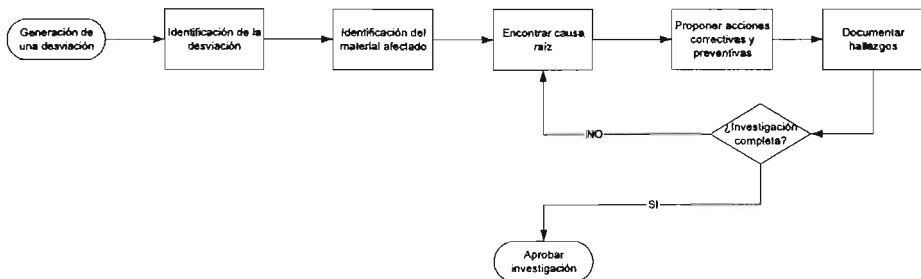


Figura 19 Mapa de proceso del Manejo de No Conformidades. Primer nivel

Posteriormente se detalló la participación de las áreas involucradas y el flujo de información en cada una de las etapas. Esto constituyó el diagrama de segundo nivel del subsistema y se buscó reflejar en cada nivel la información necesaria para entenderlo, cuidando de no exceder el grado de detalle, que lo llevara a un nivel de mayor profundidad. Así el diagrama de flujo de segundo nivel del subsistema de Manejo de No Conformidades para el caso de las desviaciones internas mostró mayor información útil.

Concluida la elaboración de los diagramas de flujo, estos fueron revisados entre los miembros del grupo y posteriormente el líder del subsistema los verificó con el líder del Sistema y finalmente fueron aprobados. Posteriormente se asignó un código de identificación para cada diagrama de flujo. (ver figura 20)

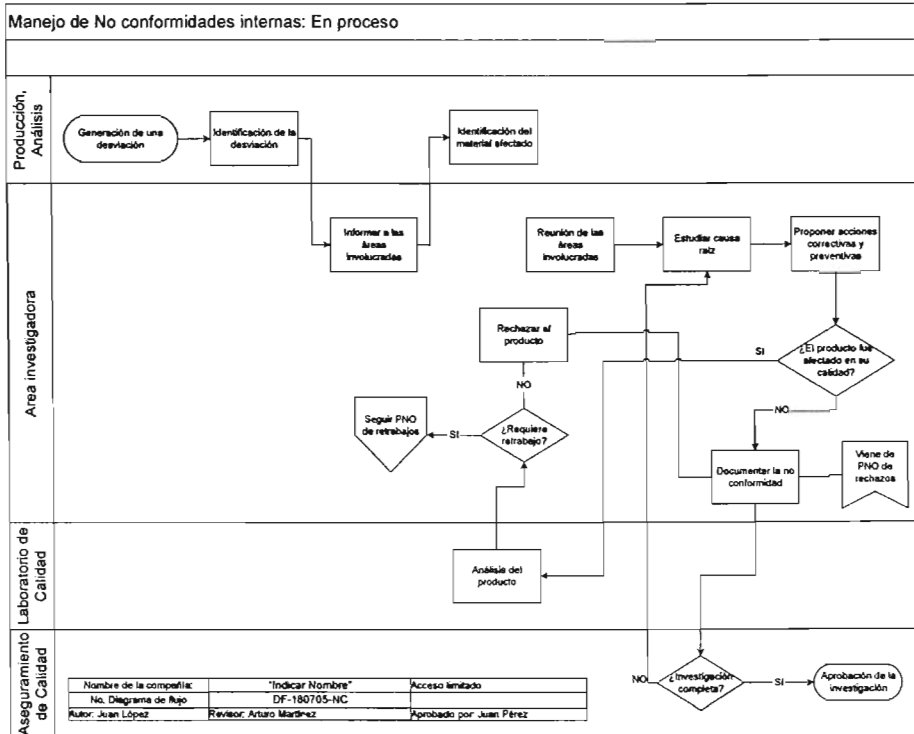


Figura 20 Mapa de proceso del Manejo de No Conformidades identificado

6.1.4 Fase IV

Una vez que se tenían los diagramas preparados y aprobados para el sistema fue posible iniciar la identificación de lagunas. Como se comentó anteriormente, con ayuda de los procedimientos y regulación aplicable al subsistema, y fue revisado cada uno de los diagramas de flujo. De esta forma, cada vez que se identificaba una diferencia, se colocaba una nota sobre el diagrama de flujo para hacer notar la misma y se llevaba un registro de ellas.

Para el subsistema de referencia se identificaron 7 lagunas, mismas que fueron clasificadas con ayuda de la herramienta propuesta en esta metodología (Figura 15) diferenciando entre lagunas mayores y lagunas menores. En la siguiente tabla se muestra el detalle de cada una de las lagunas identificadas y su clasificación.

Tabla 6 Lagunas identificadas en el subsistema de Manejo de No Conformidades

No. Laguna	Descripción	Clasificación
LM-PROD-001	No se identifican materiales afectados adyacentes al lote donde se sucedió la desviación	Mayor
LM-PROD-002	La comunicación con las áreas involucradas es deficiente y ocasiona retrasos en el flujo de	Menor

	información.	
LM-PROD-003	El personal que asiste a la reunión entre áreas involucradas no siempre es el mismo que estuvo informado cuando se detectó la desviación.	Menor
LM-PROD-004	No existe una metodología consistente para la identificación de causas raíz.	Menor
LM-PROD-005	El área de producción es siempre quién determina el impacto en la calidad del producto	Mayor
LM-PROD-006	La autorización para la realización de un retrabajo no requiere verificación de la unidad de Calidad, sino hasta que este se ha realizado se firma de enterado.	Mayor
LM-LAB-001	Existen dos procedimientos para el manejo de fuera de especificaciones confirmados. Solo uno es seguido	Menor

Con la clasificación de las lagunas, el siguiente paso fue reflejarlas en el diagrama de flujo respectivo lo que facilitó la identificación visual de las etapas con mayores áreas de oportunidad, (Figura 21)

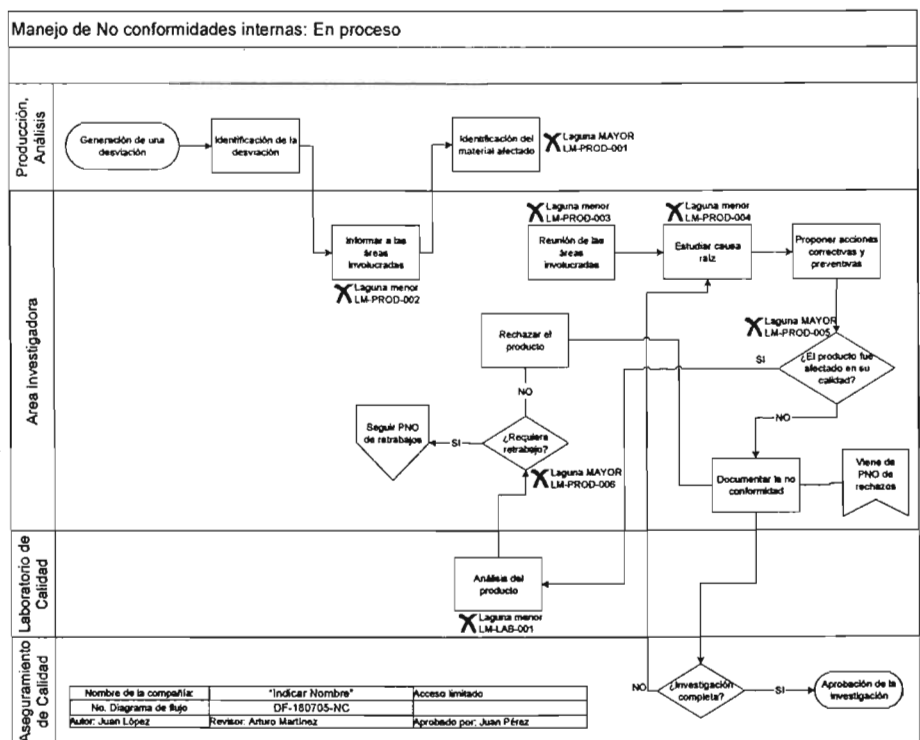


Figura 21 Identificación de lagunas en el mapa de proceso del Manejo de No Conformidades.

6.1.4 Fase V.

Para cada laguna identificada se propuso un plan de acción para corregirla. Es importante destacar que una de las funciones del coordinador del programa es dar seguimiento a la realización de los planes de acción, mismos que en todos los casos se cumplieron dentro de las fechas comprometidas.

6.1.3 Fase VI.

Simultáneamente a la remediación de algunas lagunas, fue posible trabajar en el mantenimiento del sistema conforme se iban completando los planes de acción.

Una de las ventajas de la metodología propuesta en este trabajo y debido al nivel de compromiso alcanzado en cada uno de los equipos, fue que una vez alcanzada la remediación total del sistema se establecieron los controles que garantizaran el cumplimiento pleno del subsistema con la regulación bajo el enfoque por sistemas.

En esta manera se desarrollaron cinco aspectos que cada equipo estableció como básicos para tener un sistema robusto y evitar regresar al estado inicial. Estos aspectos clave se cristalizaron en el documento denominado "Estándar de Subsistema" que consta fundamentalmente de los siguientes rubros:

- a) Requerimientos mínimos regulatorios
- b) Principales salidas o entregables del sistema
- c) Principales funciones y responsabilidades
- d) Indicadores de desempeño crítico
- e) Procedimientos, regulaciones, políticas aplicables, etc.
- f) Elementos mínimos del Reporte
- g) Procedimiento Normalizado de Operación aplicable

En el Anexo 1 puede observarse el Estándar de Subsistema para el Manejo de No Conformidades

Es importante señalar que como parte del mantenimiento del subsistema, se incorporaron los diagramas de flujo ya remediados al procedimiento para facilitar el entendimiento y cumplimiento de los mismos.

Finalmente, para asegurar el cumplimiento del sistema la organización desarrolló un mecanismo para garantizar que cada vez que se modificara una práctica se verificara por los expertos en cada Subsistema el impacto en el estado del mismo y que se realizaran los ajustes en procedimientos, diagramas de flujo etc.

La forma en la que se presentó el análisis del trabajo realizado en el caso del Subsistema de Manejo de No Conformidades fue la misma para los Sistemas (y sus respectivos Subsistemas) restantes.

7. ANALISIS DE RESULTADOS

Como pudo observarse los resultados previos a la implementación del programa muestran deficiencias de los sistemas (Figura 16), ya que algunos no se encontraban formalmente establecidos, o bien la inercia de la rutina diaria logró restar importancia en factores críticos para asegurar el cumplimiento total de BPF's bajo un enfoque de sistemas.

El mecanismo para detectar el estado inicial del cumplimiento de los sistemas en la organización fue difícil de establecer, pues no era posible realizar una evaluación detallada de cada uno de los sistemas ya que se pretendía evitar una tarea tan compleja que resultada en una actividad tediosa para el personal. La importancia de la alta Gerencia en esta fase fue crucial para elegir la mejor alternativa en términos de beneficio de la organización, buscando mostrar la realidad de la misma en una forma sencilla.

Ante este panorama se decidió optar por la realización de una auditoría de tercera parte realizada bajo un enfoque por sistemas para reflejar el estado inicial de los sistemas, ya que esta alternativa podía cumplir las expectativas anteriormente expresadas.

Con la implementación de la metodología fue posible conocer a detalle el estado de cada uno de los sistemas y permitió identificar áreas de oportunidad o lagunas, que luego de evaluarlas en términos de criticidad pudieron ser corregidas y entonces lograr el cumplimiento de los sistemas. Es precisamente la asignación de prioridad de las lagunas, uno de los factores clave en el éxito de la implementación de la metodología, aquí la Alta Gerencia tuvo una importancia primordial para facilitar los recursos necesarios en función de la prioridad de las mismas

Un segundo factor crítico, fue el uso de los diagramas de flujo como herramienta para identificar las lagunas de los sistemas, que combinados con equipos de trabajo multidisciplinarios, lograron romper con la "ceguera de taller". Gracias a este binomio varios de los sistemas sufrieron modificaciones totales que incidieron en una mejora de productividad, aunque no era el objetivo principal de la metodología.

El tercer factor crítico fue el compromiso mostrado en todos los niveles, que resultó indispensable para garantizar el éxito de la implementación metodología. Pues fue claro para todos los miembros de la organización la importancia de cumplir cada uno con las funciones que le habían sido asignadas.

El resultado posteriormente a la remediación de las lagunas, fue un dramático incremento en términos de cumplimiento de los sistemas; que fue evidenciado mediante los resultados de la ejecución de una auditoría de tercera parte bajo enfoque de sistemas (Figura 17) Luego de haber implementado la metodología propuesta.

Con ello se demuestra la efectividad de la Administración de Calidad por Sistemas, donde el mapeo de procesos desempeña un papel relevante

Es importante mencionar algunas de las ventajas de la metodología, que fueron observadas durante la implementación de la misma: la primera de ellas es que al ser relativamente sencilla fue posible que el objetivo fuera claramente entendido por todo el

personal que participó. La segunda es que el mapeo de los procesos además de ser una parte primordial dentro de la metodología, resultó también una de las más prolongadas y que requirió una participación activa por parte de los miembros de los equipos. Sin embargo, también fue una actividad altamente motivante entre los integrantes, ya que percibieron la importancia de su participación dentro de la organización, y sobre todo como factores de cambio al re-diseñar algunos sistemas, lo cual cristalizó en un sentido de pertenencia hacia los mismos, sobre todo en la fase de mantenimiento; ya que, ante cualquier cambio que pudiese afectar al sistema ellos deberían evaluar y en conjunto decidir sobre la mejor alternativa para incorporar el mismo, sin afectar el estado de cumplimiento.

Una tercera ventaja fue que la experiencia de una sola persona como responsable de un sistema fue compartida con el resto de los integrantes del equipo, con lo que se logró tener a un mayor número de expertos por sistema. De hecho al final del ejercicio, algunas personas pudieron ser promovidas a otras áreas por el elevado conocimiento en ellas, a pesar de no haber laborado anteriormente en estas.

A manera de ejemplo se buscó mostrar la aplicación de la metodología en un Subsistema, y el hecho de revisarla en el sistema de desviaciones no es casual, pues es este uno de los sistemas críticos y siempre evaluados en una auditoría por sistemas. Nuevamente aquí queda evidenciada la relevancia de los puntos anteriormente comentados, y que permitieron establecer un subsistema robusto que mantiene en cumplimiento siempre que se le de un mantenimiento como el aquí propuesto.

Mediante este ejemplo es posible revisar la aplicación práctica de la metodología y la creación de los mapas de proceso en sus diferentes niveles, que como parte importante de la metodología y soportada por el resto de las fases, permite cumplir las expectativas regulatorias de la organización.

Frecuentemente las iniciativas y/o proyectos que no son adecuadamente planeados ó estudiados distribuyen inadecuadamente los recursos en su implementación lo que provoca un efecto de "resultado temporal" que al cabo de cierto tiempo regresa a un estado similar, ó incluso peor al inicial. Esta preocupación se hizo presente durante las primeras fases de trabajo en los diferentes equipos. Pensando en esto, se incorporó un mecanismo que asegurara un cumplimiento permanente del sistema y que todo el esfuerzo invertido en términos de recursos y tiempo no se perdiera. Por ello se consideró como parte de la metodología el asegurar las "ganancias" obtenidas al final de la implementación, esto se logró a través de la construcción de los "Estándares de Subsistema", documentos clave en los que se vertió toda la experiencia obtenida durante la implementación de la metodología.

En el caso del Subsistema de Manejo de No Conformidades, este documento resultó altamente útil, pues si bien es cierto que se trata de un subsistema crítico por la importancia que tienen las no conformidades dentro de la organización, no existe mucha literatura o referencias al respecto, lo cual acentúa la prioridad sobre el mismo.

Si bien es cierto que el proyecto de Norma PROY-NOM-059-SSA1-2003, extiende el capítulo referente al manejo de no conformidades, en comparación con la versión actual, aún no es del todo claro para la Industria Farmacéutica. Por otro lado el CIPAM publicó en Octubre de 2004 la Guía para el Manejo de No Conformidades, y aunque es un excelente avance (sobre todo porque ya incorpora el enfoque por sistemas), aún presenta

algunas áreas de mejora, pues contiene un muy buen fundamento teórico y resalta la necesidad e importancia de contar con un sistema de manejo de no conformidades, pero carece de la identificación de los aspectos críticos del sistema.

Es importante mencionar que no fue posible (debido a que la remediación del sistema de manejo de no conformidades en la organización en estudio, se realizó antes de la emisión de la guía CIPAM) contar con el documento referido durante la evaluación del sistema pero la estructura que se maneja en el "Estándar de Subsistema" contempla aspectos contenidos en él pero proporcionando un enfoque más aplicable resaltando los aspectos clave del sistema con lo cual se garantice y se facilite el cumplimiento del mismo. El resultado de esto es la propuesta descrita en el Anexo 1, misma que puede ser considerada como una alternativa estándar para el sistema de Manejo de No Conformidades de las organizaciones farmacéuticas

Finalmente, y tal vez el aspecto más importante es que además de alcanzar el cumplimiento de las BPF's bajo un enfoque de sistemas, es que durante la implementación de la metodología se provocó un cambio de cultura muy fuerte en la organización con lo que fue posible romper paradigmas que en ocasiones eran considerados axiomas, lo cual resultó en beneficio de los sistemas al hacerlos más entendibles y consecuentemente accesibles al personal, facilitado el cumplimiento de los mismos.

8. CONCLUSIONES

El presente trabajo demostró que el uso de los mapas de proceso forma parte importante de una metodología de Administración de Calidad por Sistemas, y que en conjunto con esta, es posible alcanzar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación bajo un enfoque sistémico.

Adicionalmente fue posible mostrar un modelo de Implementación de Administración de la Calidad por Sistemas para una firma farmacéutica, así como las diferentes etapas que lo conforman, describir el objetivo de cada una y la importancia de las mismas.

Es de destacar el papel que juegan los Mapas de Proceso como Herramienta de la Calidad como parte de la Metodología y que permitieron identificar de una forma sencilla y visual las lagunas de los sistemas, para posteriormente diseñar planes de remediación de los sistemas y que facilitaran a la Alta Gerencia la asignación de recursos en función de su prioridad.

Un factor que acompañó a la implementación de esta metodología fue un cambio cultural en la organización, que permitió romper paradigmas y lograr que se visualizara la importancia de los sistemas y el efecto de cada uno en el resto de los mismos.

Por último fue posible aplicar el modelo propuesto de Metodología de Implementación de Administración de Calidad por Sistemas a un Subsistema crítico que es el Manejo de No Conformidades, que permitió ejemplificar las diferentes etapas, la importancia de cada una visualizar los resultados obtenidos y el mecanismo que asegure el estado de cumplimiento del mismo de forma permanente.

9. ANEXOS

Anexo 1

ESTÁNDAR DEL SUBSISTEMA MANEJO DE DESVIACIONES INTERNAS: Desviaciones asociadas al proceso.

Como se parte del trabajo realizado para este subsistema, se realizó una compilación de los requerimientos considerados por las regulaciones aplicables a la organización. En particular la Mexicana y Norteamericana, con el fin de conocer los aspectos clave que son evaluados durante las inspecciones y con ello demostrar el cumplimiento del sistema.

Los siguientes son los aspectos claves en las regulaciones mencionadas y que son comunes al sistema de No conformidades:

- Requerimientos mínimos regulatorios.
- Principales salidas o entregables del sistema.
- Principales Funciones y responsabilidades.
- Indicadores de desempeño crítico.
- Procedimientos, regulaciones, etc aplicables.
- Ejemplo de Procedimiento Normalizado de Operación
- Ejemplo de Diagrama de Flujo

Mismos que se describen ampliamente a continuación. (Tanto el ejemplo de PNO como el ejemplo de Diagrama de Flujo se tratarán por separado en el Anexo 2.

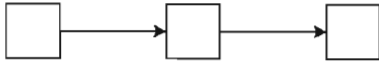
Requerimientos mínimos regulatorios [1], [5]], [6], [9]], [14], [15], [17], [22], [23], [24], [29], [33], [41], [43], [42], [46

1. Todas las desviaciones deben ser documentadas, investigadas y completadas en un periodo determinado por la organización, deberán considerar la fecha en que la desviación fue detectada.
2. Notificar de todas las desviaciones que se presenten a la unidad de Calidad .
3. Contar con un procedimiento normalizado de operación que describa todas las políticas a seguir para el manejo de las desviaciones en el que se indique como mínimo lo siguiente:
 - a. La definición de desviación y los criterios para la clasificación de la misma (crítica, mayor o menor, sí aplica).
 - b. Como documentar, investigar y cerrar las investigaciones de las desviaciones; así como el nivel de aprobación que se requiere en las acciones tomadas.
 - c. La documentación que se utilizará para la evaluación de la desviación, el como reportarla, rastrearla y la realización de la investigación final
 - d. La determinación del impacto a la calidad del producto o si existe algún impacto en el cumplimiento con la regulación.
 - e. Los criterios para extender la investigación a todos los lotes y productos potencialmente afectados.

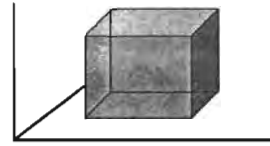
- f. Los criterios para extender la investigación e involucrar a otros departamentos en la identificación de la causa raíz.
 - g. Las acciones correctivas y preventivas para evitar una recurrencia de la desviación.
 - h. Especificará las responsabilidades de cada una de las áreas en la participación y resolución de las investigaciones.
4. Todos los reportes de investigación deben incluir:
- a. Un código o clave de identificación. Mismo que se definirá por parte de la organización, pero que permita identificar de manera única a la desviación que se presente
 - b. Fecha de identificación de la desviación. Lo ideal es reportar el mismo día en que es detectada o hacerlo al siguiente día hábil
 - c. Fecha en que se emite el reporte de desviación o no conformidad.
 - d. El impacto de la desviación. Es decir si la desviación afecta a los procesos, equipos, sistemas, etc.
 - e. La descripción de la desviación. Deberá explicar de forma concreta y clara cual es el lineamiento (especificación, PNO, política, etc) que no se cumple.
 - f. La identificación del producto y toda la información asociada de producción.
 - g. El nombre de la persona que identifica la desviación, quien emite el reporte de desviación, quién aprueba el mismo y de las áreas responsables de la desviación.
 - h. La clasificación de la desviación.
 - i. Todos los lotes potencialmente impactados por la desviación.
 - j. La metodología seguida para encontrar la causa raíz de la desviación.
 - k. Causa identificada de la desviación
 - l. Las acciones correctivas y preventivas para evitar la recurrencia.
 - m. Conclusión de la investigación. Define el destino del producto y/o material afectado por la desviación.
5. La investigación debe incluir un análisis de tendencias para desviaciones similares con el propósito de garantizar el estado validado / calificado de los procesos y equipos.
6. Debe existir un seguimiento de las acciones correctivas y preventivas para garantizar su cumplimiento.
7. La revisión y el cierre de las investigaciones debe estar aprobada por la unidad de calidad (incluyendo la disposición de los productos y materiales, cuando se determine apropiado).

Es importante mencionar que como parte de la investigación, deberán establecerse las actividades a seguir para encontrar la causa raíz de la desviación. Lo que implica el especificar quién coordina la investigación, los documentos por revisar y las pruebas que se realizarán (si es necesario).

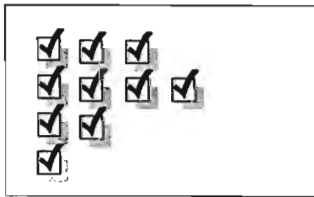
El uso de las herramientas de calidad como la técnica de tormenta de ideas, el diagrama "causa –efecto", Diagrama de Pareto, diagrama de flujo, y gráficos de control son de particular utilidad en la búsqueda de la causa raíz de la identificación.



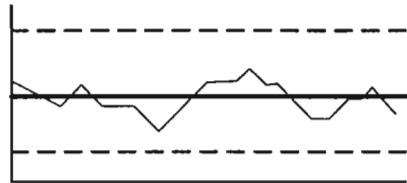
Diagramas de Flujo



Diseño de Experimentos



Hojas de Verificación



Gráficas de Flujo

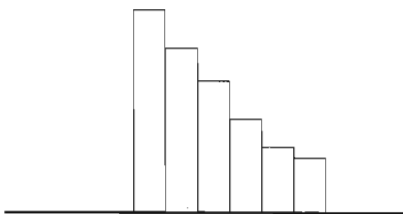


Diagrama de Pareto

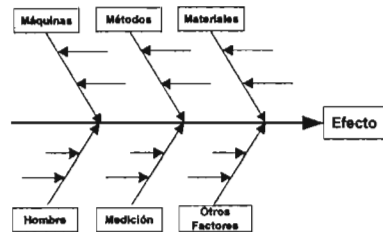
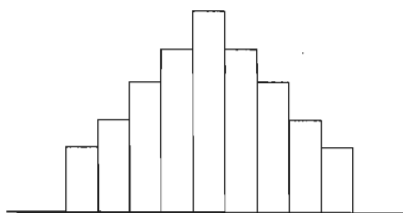


Diagrama de Causa y Efecto



Histograma



Gráficas de Dispersión

Figura 22 Herramientas de la Calidad. [41]

Finalmente, para facilitar el seguimiento y posterior cumplimiento de las acciones correctivas y preventivas se recomienda asignar el nombre y firma del responsable de realizarlas y las fechas compromiso.

Principales salidas o entregables del sistema

Para efectos de este trabajo se denomina como entregable o salida al resultado de los procesos que se generan dentro del sistema. Estos resultados pueden ser reportes, documentos, subsistemas, procesos, subprocesos, etc.

Basado en lo anterior, los principales entregables son:

1. Un procedimiento Normalizado de Operación (PNO). El cual determinará los lineamientos e instrucciones para manejar las desviaciones
2. Mecanismo para notificación de la desviación a la unidad de Calidad. Generalmente esta actividad se refiere a contar con mecanismo formal de notificación, que como se observó el punto anterior (Requerimientos mínimos regulatorios) puede ser a través del reporte de desviación.
3. La aprobación y cierre del reporte de investigación para cada desviación. La autoridad regulatoria solicitará la evidencia documental de la investigación de la desviación encontrada, mismo que deberá contemplar lo mencionado en la sección anterior.
4. El reporte de tendencia de las desviaciones. Generalmente una desviación es solo el síntoma de problemas mayores que afectan al sistema, por ello el análisis de las tendencias permite revelar problemas mayores y evaluar si las acciones que se han tomado son las adecuadas.
5. El sistema de seguimiento a las acciones correctivas y preventivas. Como se comentó, este es un punto de particular interés para la autoridad regulatoria, pues no basta con identificar la causa raíz de la desviación; sino con tomar las acciones necesarias para garantizar que no se repita otra vez.

Durante la visita de la agencia regulatoria estos son los entregables que se esperan obtener del sistema de desviaciones y que operen de forma adecuada. En ese sentido se podrá hablar que el sistema es adecuado y eficiente.

Principales Funciones y responsabilidades [1], [5], [6], [13], [14], [15], [17], [24], [25], [29], [30], [33], [34], [42], [43], [44], [46]

Como todo sistema, al tener diversos procesos inmersos existe una variedad de actores con diferentes funciones, por ello debe mantenerse en todo momento claramente cuales son las funciones y responsabilidades de los mismos. Esto permitirá hacer más eficiente el proceso de investigación evitando la duplicidad de actividades y la obtención de resultados en menor tiempo mediante al participación directa de los involucrados, lo cual resultará en un segundo beneficio: la robustez de la investigación.

A continuación se muestran las funciones y responsabilidades de los departamentos clave:

1. Fabricación, Almacén, Ingeniería y Mantenimiento.

- a. Notificar a la unidad de Calidad de la desviación tan pronto como la desviación se identifique.
 - b. Participar en la investigación de la desviación, identificar la causa raíz y recomendación de acciones correctivas.
 - c. En el caso de desviaciones recurrentes, verificar la efectividad de las acciones tomadas en las primeras investigaciones.
 - d. Preparar el reporte de la investigación de la desviación.
 - e. Someter el reporte de la investigación de la desviación para aprobación de la unidad de Calidad.
 - f. Contribuir en el cumplimiento de las acciones correctivas o preventivas que les apliquen.
2. Validación (Operaciones Técnicas)
- a. Proporcionar apoyo en el análisis del impacto de la desviación sobre el estado validado / calificado de los procesos y equipos; así como en el cumplimiento regulatorio.
 - b. Participar en la investigación de la desviación, identifican la causa raíz y recomendar acciones correctivas.
3. Unidad de Calidad
- a. Revisar las investigaciones para determinar el impacto en el producto y determinar la disposición del (os) producto(s) y material(es).
 - b. Asegurarse del impacto de la desviación en todos los lotes potencialmente asociados a la misma.
 - c. Controlar el estatus de los materiales afectados para evitar su liberación
 - d. Aprobar los cierres de las investigaciones
 - e. Manejar todas las no conformidades a través de la generación del procedimiento normalizado de operación que asegure su documentación correcta.
 - f. Administrar toda la documentación generada por la desviación
 - g. Dar seguimiento a las acciones correctivas / preventivas de las desviaciones, y a las desviaciones recurrentes.

Indicadores de desempeño crítico [43], [6],[5], [42], [33], [34], [17], [13], [46], [30], [32], [18], [34], [24],[23], [25], [27], [29], [1], [9], [44]

Existen indicadores los cuales están relacionados directamente con su desempeño, en función de estos resultados se pueden emitir conclusiones sobre el funcionamiento y efectividad del mismo. Algunos de estos indicadores son los siguientes:

1. Comunicar las desviaciones oportunamente para controlar el estatus de los materiales afectados y para el seguimiento de las desviaciones.
2. Documentar adecuadamente la investigación con la información que sustente la misma y las conclusiones derivadas.
3. Garantizar el cumplimiento de las acciones tomadas
4. El registro adecuado de todas las desviaciones que ameriten investigación

Procedimientos, regulaciones, políticas aplicables, etc

En esta sección deberá realizarse una revisión de las políticas, procedimientos y lineamientos internos de la organización referentes al manejo de las no conformidades. De la misma forma deberá revisarse la regulación local (que en el caso de México se refiere a la NOM-059-SSA1-1993) y el resto de regulaciones aplicables a la organización, dependiendo del mercado de la misma.

Estos documentos servirán como marco de referencia de las expectativas de cumplimiento del subsistema.

Elementos mínimos del Reporte [43], [6],[5], [42], [28], [34], [17], [13], [46], [30], [15], [14], [24],[23], [25], [27], [29], [1], [9], [44]

Se han mencionado ya en los puntos: “Requerimientos mínimos regulatorios” y “principales salidas o entregables del sistema” los elementos que debe contemplar el reporte de la desviación y el reporte de investigación de la misma. En la tabla siguiente se mencionan de manera concisa cuales son cada uno de ellos.

Tabla 7 Elementos a considerar dentro de la investigación [6]

Código	Investigación de la desviación
Fecha de elaboración del reporte de desviación	Causa de la desviación
Fecha de detección de la no conformidad	Clasificación de la desviación (crítica o mayor)
Impacto de la desviación	Acciones a seguir (correctivas o preventivas)
Descripción de la desviación	Conclusión de la investigación
Firmas de las áreas responsables	Seguimiento de las acciones
Cumplimiento con buenas prácticas de documentación	Cierre
Lotes afectados	

El Anexo 2 contiene un ejemplo de procedimiento normalizado de operación que contempla los criterios anteriormente citados y un diagrama de flujo estándar que muestra el funcionamiento esperado del sistema de desviaciones.

Debe recordarse que una vez que se ha revisado la información anterior que muestra los criterios mínimos indispensables, debe realizarse una comparación con las prácticas y el estado actual de este sistema en la organización, con el objetivo de encontrar aquellas diferencias que pueden convertirse en áreas de oportunidad que deban remediarse previo a la visita de la inspección de certificación.

Finalmente existen una serie de herramientas que proporcionan una gran cantidad de información valiosa para la investigación, estos son los documentos de referencia primarios. Esta información puede provenir de otros subsistemas. El Anexo 2 contiene listados diferentes documentos de referencia primarios.

Procedimiento Normalizado de Operación

Título del PNO: Manejo de No conformidades: Desviaciones Internas	Número de PNO: AAA-AAA-####	Fecha de efectividad: Día-Mes-Año	Página 1 de 6
--	--------------------------------	--------------------------------------	------------------

Preparado por: (Nombre y Posición)	Firma:	Fecha: (Día-Mes-Año)	Departamento:
Aprobado por : (Nombre y Posición)	Firma:	Fecha: (Día-Mes-Año)	Revisión:

OBJETIVO.

Establecer el sistema de manejo de desviaciones en proceso posibles en la producción de los medicamentos.

Mostrará la metodología a emplear en la identificación de las desviaciones, la forma de notificarlas, documentarlas, investigarlas, evaluar la calidad de los productos y finalmente establecer las medidas que eviten que vuelva a presentarse.

ALCANCE.

Este procedimiento aplica a las investigaciones de las desviaciones internas asociadas a los procesos de producción de los medicamentos.

DEFINICIONES.

Desviación.

Una desviación es la modificación resultado de variaciones accidentales, negligentes, aleatorias o planeadas en áreas, servicios, procesos o sistemas del procedimiento operativo en planta que implican la falta de cumplimiento de lo establecido en un documento oficial y que afecta la calidad del producto. [6]

RESPONSABILIDADES

La Unidad de calidad es responsable de:

- Asegurar que las desviaciones son investigadas y verificar que se les de seguimiento.
- Evitar que se haga un mal uso del material afectado, esto se hace al colocar el material en cuarentena.
- Una vez que la investigación se ha cerrado y se ha determinado que no hay impacto en la calidad del producto, es responsable de remover el material de cuarentena.

El departamento de Producción es responsable de:

- Realizar la investigación y documentar los hallazgos.
- Establecer medidas preventivas y correctivas que eviten que la situación se siga presentando.

Procedimiento Normalizado de Operación

Título del PNO: Manejo de No conformidades: Desviaciones Internas	Número de PNO: AAA-AAA-####	Fecha de efectividad: Día-Mes-Año	Página 2 de 6
--	--------------------------------	--------------------------------------	------------------

PROCEDIMIENTO

1. Reporte de la desviación

Todas las desviaciones que impacten la calidad de los productos deben reportarse inmediatamente independientemente de la etapa del proceso en que se encuentren.

La unidad de calidad debe tener información como el nombre del producto, concentración, número de lote, fecha en que ocurrió la desviación, breve descripción de la desviación, fecha en que se realizó la investigación, acciones correctivas, preventivas, conclusiones y dictamen del material afectado.

2. Cuarentena del Material

El material involucrado en una investigación no debe ser liberado para su distribución hasta que la investigación se concluya y se dictamine la disposición del mismo. Tan pronto como se identifique la necesidad de realizar una investigación, el material debe ser puesto en cuarentena y cuando se requiera podrán utilizarse herramientas adicionales como etiquetas, identificaciones, etc en los contenedores para facilitar su identificación y evitar su manejo inadecuado. En caso de que el material ya este fuera del alcance de la organización, el responsable sanitario deberá hacer lo necesario para localizar el material y evitar su distribución y comercialización.

La disposición final del material involucrado en una investigación es determinada por la unidad de calidad y documentada en al investigación. Si se recomienda la liberación del producto, los lotes en cuarentena deben removerse y actualizar la ubicación y disposición de los mismos, Por el contrario, si se decide rechazar el material, se debe proceder en esta manera. Las cantidades del material a rechazar deben verificarse previo a su remoción de la cuarentena. Una vez que se haya rechazado el material, deberá documentarse en la misma investigación para referencia.

3. Realización de la Investigación

Las investigaciones deben contemplar la investigación preliminar para determinar si los atributos del producto y/o proceso fueron afectados. Es importante no despreciar ninguna fuente de información y aprovechar la mayor posible, por ejemplo las entrevistas con el personal operativo, los expertos del producto, supervisores de área etc, son siempre un recurso valioso y clave para encontrar la causa raíz de los problemas. Tampoco debe despreciarse la revisión de la información documental, algunos puntos a considerar son los siguientes:

Procedimiento Normalizado de Operación

Título del PNO: Manejo de No conformidades: Desviaciones Internas	Número de PNO: AAA-AAA-####	Fecha de efectividad: Dia-Mes-Año	Página 3 de 6
--	--------------------------------	--------------------------------------	------------------

Tabla 8 Documentos de referencia primarios de apoyo a la investigación de desviaciones [6]

Expediente de fabricación del lote en cuestión
Expedientes de fabricación de lotes anteriores del mismo producto o de productos fabricados en las mismas áreas.
Documentación legal del producto (registro sanitario, proyectos de marbete, estudios de estabilidad, etc.).
Expediente maestro del producto.
Procedimientos normalizados de operación involucrados.
Registros de calidad involucrados (reportes de limpieza, despejes de línea, controles en procesos, certificados, etc.).
Flujos de proceso.
Mapeo de procesos.
Matrices de proceso.
Muestras de retención
Bitácoras de operación de equipos y sistemas utilizados.
Reportes de no conformidad relacionados.
Reportes de investigación de fallas.
Reportes de control de cambio relacionados
Reportes de transferencia de tecnología (cuando sea necesario).
Reportes de desarrollo del producto. Caracterización, preformulación, formulación y escalamiento.
Hojas de seguridad del producto y de cada uno de sus componentes.
Libros de control de estupefacientes, de psicotrópicos y (o) de antibióticos (cuando sea necesario).
Reportes de control y erradicación de fauna nociva.
Reportes de calificación de equipos, sistemas y áreas.
Reportes de validación de sistemas y procesos.
Programas y registros de calibración.
Programas y registros de mantenimiento.
Programas y registros de limpieza.
Programas y registros de limpieza.
Programas y registros de sanitización.
Plan maestro de validación.
Expediente maestro de planta.
Manual de calidad.
Revisión anual de producto.
Expedientes de capacitación del personal involucrado.
Expedientes de exámenes médicos del personal involucrado.
Información clínica del producto
Información adicional externa a la compañía, proporcionada por la casa matriz, por otras filiales de la compañía, por el maquilador o por la empresa que fabrica el producto si este es de importación (si es necesario).
Documentos oficiales tanto nacionales como internacionales (normas, libros, farmacopeas, etc.).
Otra fuente de información de carácter no oficial: artículos, reportajes, etc.

Cuando se toman muestras adicionales para apoyar la investigación, los contenedores de donde se obtienen estas muestras deben identificarse con la siguiente información: número de investigación, descripción del material, punto de muestreo, concentración, número de lote, nombre de la persona que tomo la muestra, y la fecha en que lo hizo. Estas muestras deben destruirse cuando concluya la investigación.

Procedimiento Normalizado de Operación

Titulo del PNO: Manejo de No conformidades: Desviaciones Internas	Número de PNO: AAA-AAA-####	Fecha de efectividad: Dia-Mes-Año	Página 4 de 6
--	--------------------------------	--------------------------------------	------------------

En algunas ocasiones es conveniente involucrar tantas áreas como sea necesario para garantizar la integridad de los productos y procesos; así puede involucrarse también el departamento de Validación u Operaciones Técnicas, el departamento de Mantenimiento etc. Siempre que ellos participen y que proporcionen información útil para sustentar la decisión sobre el estado validado de los procesos, el impacto sobre el estado calificado del equipo o la calidad de los productos deberá documentarse en la investigación.

La investigación también debe considerar los efectos de la desviación sobre la estabilidad de los productos, por lo que debe documentarse en la investigación esta información. También puede solicitarse como parte de la investigación que se realicen estudios de estabilidad previo a la liberación del lote. Otra alternativa cuando se determina que no habrá efectos adversos sobre la estabilidad del producto es realizar estudios de estabilidad concurrente hasta alcanzar la fecha de caducidad.

La investigación debe determinar las acciones a seguir como correctivas y preventivas que eviten que se presenten desviaciones similares. Siempre que se presente una situación de recurrencia, deberán revisarse las desviaciones anteriores para verificar la efectividad de las acciones tomadas, o bien re-evaluar la causa raíz identificada. Las acciones tomadas deben contar con una fecha compromiso y un responsable de ejecutarlas

Es recomendable que las acciones preventivas se compartan y/o apliquen en sistemas similares para garantizar una actividad sistémica

Si la situación involucra un defecto del proveedor, o de las materias primas y/o componentes de empaque será necesario involucrar al vendedor. Dependiendo de la información y desempeño del proveedor, también podrá evaluarse la necesidad realizar una auditoría al mismo

4. Documentación de los hallazgos de la investigación

Cada investigación debe documentarse adecuadamente y debe hacerse con celeridad para evitar pérdidas de información por olvido u omisión. La siguiente es una lista de puntos que deben considerarse como elementos clave:

1. El motivo de la investigación
2. El resumen de la secuencia de eventos que generaron la desviación, resaltando las razones y las causas raíz identificadas
3. Identificación de los lotes asociados
4. Identificación de las acciones (correctivas y preventivas) necesarias para prevenir la recurrencia.
5. Disposición de los lotes involucrados y otros que pudieran estar afectados

Procedimiento Normalizado de Operación

Título del PNO: Manejo de No conformidades: Desviaciones Internas	Número de PNO: AAA-AAA-####	Fecha de efectividad: Día-Mes-Año	Página 5 de 6
--	--------------------------------	--------------------------------------	------------------

6. Verificación de la unidad de calidad del impacto en la calidad del producto, el estado validado de los procesos, calificación de los equipos, la estabilidad del producto, las consideraciones sobre la disposición del producto. La unidad de Calidad adicionalmente puede solicitar la inclusión de resultados analíticos.
7. Firmas de los representantes de Calidad y de Producción que participaron en la investigación, revisión y aprobación de la investigación. Cuando proceda deberán participar también los representantes de otras áreas involucradas como Validaciones o Mantenimiento

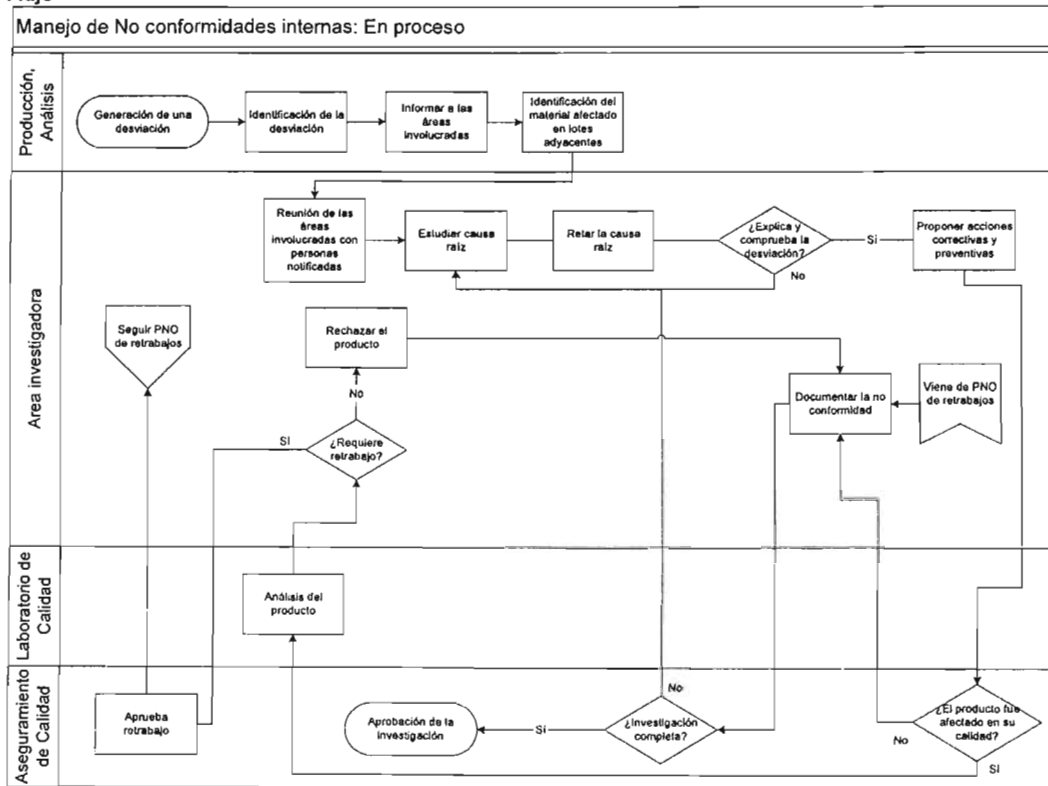
5. Seguimiento a acciones (correctivas / preventivas)

Todas las acciones deben incluir un responsable y una fecha compromiso. La unidad de Calidad es responsable del seguimiento y garantizar el cumplimiento de las mismas. Una vez que las acciones se han concluido deberá entregarse a la unidad de calidad la evidencia de que esta actividad fue concluida y aprobará que la misma cumple con lo originalmente propuesto.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Procedimiento Normalizado de Operación			
Título del PNO: Manejo de No conformidades: Desviaciones Internas	Número de PNO: AAA-AAA-###	Fecha de efectividad: Dia-Mes-Año	Página 6 de 6

Diagrama de Flujo



Nombre de la compañía:	"Indicar Nombre"	Acceso limitado
No. Diagrama de flujo	DF-290705-NC	
Autor: Juan López	Revisor: Arturo Martínez	Aprobado por: Juan Pérez

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Arter D. R., Cianfrani C. A. y West J.E., *How to Audit the Process-Based QMS*, ASQ Press, USA (2003)
2. Berger C.y Guillard S. *Descripción Gráfica de los Procesos*, AENOR, España, (2001)
3. Breyfogle F, *Implementing Six Sigma smarter Solutions using Statistical Methods*, 2 ed, John Wiley And Sons, USA (2003).
4. Bush L., *La FDA Se Enfoca a la Innovación, Calidad y Mejora Continua – Dentro y Fuera*, Pharmaceutical Technology en Español , (2004), 2 (4) 10-17
5. Code of Federal Regulations (CFR), Title 21, Food and Drugs, Parts 211.22, 211.100, 211.111, 211.125, 211.186, 211.192, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
6. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Fabricación. *Manejo de No Conformidades*, Monografía Técnica 20. México, 2004.
7. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Fabricación. *Manejo de quejas en la Industria Químico Farmacéutica*. Monografía Técnica 15. México 1999
8. Comisión Interinstitucional de Prácticas adecuadas de Fabricación. *Expediente Maestro de Planta*, Monografía Técnica 19. México, (2004).
9. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Fabricación. *Documentación*, Monografía Técnica 13. México, 2004.
10. Comisión Interinstitucional de Prácticas adecuadas de Fabricación. *Guía de Validación de proveedores*, Monografía Técnica 21. México, 2004.
11. European Community, *GMP Guide (EudraLex)*, Capítulos 1,4,5,8 y Anexos 2 y 18, CEE, 2003
12. FDA, Compliance Program Guidance Manual for FDA Staff: *Drug Manufacturing Inspections CP 7356.002*, Technical Report, Office of Regulatory Affairs (ORA), 1999.
13. FDA, Compliance Program Guidance Manual for FDA Staff: *Post Approval Audit Inspections CP 7346.843*, Technical Report, Office of Regulatory Affairs (ORA), 1999.
14. FDA, *Compliance Program Guidance Manual for FDA Staff Postmarketing surveillance and epidemiology human drugs CP 7353.001*, Technical Report, Office of Regulatory Affairs (ORA), 1999. Obtenido el 09 de Abril de 2005, de:
<http://www.fda.gov/cder/aers/chapter53.htm>
15. FDA, Compliance Program Guidance Manual for FDA Staff: *Pre- Approval Inspections/ Investigations CP 7346.832*, Technical Report, Office of Regulatory Affairs (ORA), 1999. Obtenido el 09 de Abril de 2005, de:
<http://www.fda.gov/cder/qmp/PAI-7346832.pdf>

16. FDA, Draft Guidance for Industry. *Investigating Out of Specification (OOS) Test results for Pharmaceutical Production*, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA, 1998
17. FDA, Draft Guidance for Industry *Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations*. Obtenido el de 01 de Julio de 2005, de: <http://www.fda.gov/cder/guidance/6452dft.htm>
18. FDA, *FDA and Industry Meet to Explore New Change Management Approaches*, The Gold Sheet Pharmaceutical & Biotechnology Quality Control, FDA Reports, Inc., 35(12) : 1-16 (2003)
19. FDA, *GMP Movement Toward Risk Management Seen*, The Gold Sheet Pharmaceutical & Biotechnology Quality Control, FDA Reports, Inc., 34(5) : 1-14 (2000)
20. FDA, Guidance for Industry *Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (U.S. Department of Health and Human Services/ Food and Drug Administration, (2001). Obtenido el 24 de Junio de 2005, de: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
21. FDA, *Guide to Inspections of Foreign Medical Device Manufacturers*, Office of Regulatory Affairs (ORA). Obtenido el 09 de Abril de 2005, de: http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/iqs/fordev.html
22. FDA, *Guide to Inspections of Foreign Pharmaceutical Manufacturers*, Office of Regulatory Affairs (ORA). Obtenido el 05 de Abril de 2005, de: http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/iqs/fordrug.html#N_1
23. FDA, *Guide to inspections of oral solid dosage forms pre/post approval issues for development and validation*, Office of Regulatory Affairs (ORA), (1994). Obtenido el 18 de Febrero de 2005, de: http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/iqs/solid.html
24. FDA, *Guide to inspections of oral solutions and suspensions*, Office of Regulatory Affairs (ORA). Obtenido el 09 de Abril de 2005, de: http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/iqs/oral.html
25. FDA, *Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories*, Office of Regulatory Affairs (ORA). Obtenido el 02 de Abril de 2005, de: http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/iqs/pharm.html
26. FDA, *Guide to inspections of Quality Systems*, Office of Regulatory Affairs (ORA), 1999. Obtenido el 3 de diciembre de 2004, de: http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/iqs/qsit/qsitguide.htm
27. FDA, *Guide to inspections validation of cleaning processes*, Office of Regulatory Affairs (ORA). Obtenido el 15 de Mayo de 2005, de: http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/iqs/valid.html

28. FDA, *Industry Shapes Quality Management Proposal For ICH Consideration*, The Gold Sheet Pharmaceutical & Biotechnology Quality Control, FDA Reports, Inc., 38(6) : 1-23 (2004)
29. FDA, *Investigations Operations Manual 2005*, Office of Regulatory Affairs (ORA). Obtenido el 15 de Marzo de 2005, de:
http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/IOM/default.htm
30. FDA, *Managing the Risks from Medical Product Use: Creating a Risk Management Framework*, (U.S. FDA, 1999). Obtenido el 09 de Abril de 2005, de:
<http://www.fda.gov/oc/tfrm/1999report.html>
31. FDA, *Performance Metrics Sought To Inform Quality Regulatory Oversight*, The Gold Sheet Pharmaceutical & Biotechnology Quality Control, FDA Reports, Inc., 37(10) : 1-23 (2003)
32. FDA, *Quality Systems Inspections Reengineering: QSIT Validation Document*, Center for Devices and Radiological Health, (2002). Obtenido el 20 Febrero de 2005, de:
<http://www.fda.gov/cdrh/gmp/validationrequest.html>
33. FDA, *Systems Inspection Approach will push Industry To Strengthen QC Units*, The Gold Sheet Pharmaceutical & Biotechnology Quality Control, FDA Reports, Inc., 35(4) : 1-16 (2001),
34. FDA, *Systems-Based Approach will be FDA's New Drug GMP Inspection Paradigm*, The Gold Sheet Pharmaceutical & Biotechnology Quality Control, FDA Reports, Inc., 35(12) :1-16 (2001)
35. Galloway D., *Mapping Work Processes*, ASQ Press, USA (1994)
36. Heizer J. y Render B., *Operations Management*, 6a ed, Prentice Hall, USA, (2000)
37. Juran J.M. & Gryna F.M, *Análisis y Planeación de la Calidad*, 3ª ed, Mc Graw Hill, México DF (2001)
38. Layloff G.A., et al. *Validation of FDA's New Quality System Inspection Technique*, Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, (2000). Obtenido el 24 de Junio de 2005, de: <http://www.devicelink.com/mddi/archive/00/01/011.html>
39. Madre Fértil (2002). Procesos Productivos. Obtenido el 14 de enero 2005, de:
http://www.oni.escuelas.edu.ar/2002/santiago_del_estero/madre-fertil/procpro.htm
40. Mc Kee T & Mc Kee, J. *Biochemistry an Introduction*, 1ª ed, WCB Publishers, USA (1996)
41. Montgomery D. *Control Estadístico de la Calidad*, 3ª ed, Limusa - Wiley , México (2004).
42. Scharmman, J. *Turbo EIR Finds the Top 10 Industry Citations*. FDA Webview, USA (2004). Obtenido el 7 de septiembre 2004, de:
<http://www.fdaweb.com/login.php?sa=v&aid=D5097871&cate=&stid=1N.ho9Q0xcdqE>

43. Secretaría de Salud. "NOM 059-SSA1-1993, *Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamento*", Diario oficial de la Federación, México 31 de Julio 1998

44. Secretaría de Salud. "PROY-NOM-059-SSA1-2003, *Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*".

45. Snyder J., *FDA Conference Report: Like Finding an Old Friend*, Journal of Validation Technology, 2003, 9 (3) 268-271

46. World Health Organization, *Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles*, World Health Organization Technical Report Series, No. 908, (2003). Obtenido el 13 de Abril de 2005, de:
<http://www.who.int/medicines/library/qsm/trs908/trs908-4.pdf>