



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

**LA IMPORTANCIA DE LA PARTICIPACIÓN DEL QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO EN EL DEPARTAMENTO DEL
ASEGURAMIENTO DE CALIDAD EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
GLOBAL**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A

MARÍA EUGENIA ROBLES GUTIÉRREZ

ASESORA: M en I CLAUDIA MARIANO HERNÁNDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MEXICO

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

UNAM
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

La importancia de la participación del Químico Farmacéutico Biólogo en el departamento del aseguramiento de calidad en una industria farmacéutica Global

que presenta la pasante: María Eugenia Robles Gutiérrez
con número de cuenta: 089588565 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 29 de septiembre de 2009

PRESIDENTE	<u>DESS Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
VOCAL	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
SECRETARIO	<u>Me en I Claudia Mariano Hernández</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>OBP Martha Elena García Corrales</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>LC Aldo Viguera García</u>	

AGRADECIMIENTOS:

A Dios:

Por el don sagrado de la vida, todas sus bendiciones y protección que he experimentado a lo largo de mi vida en los momentos bellos y en los difíciles, por el regalo invaluable de mis papás, hermanos, sobrinitos y amigos.

A mis admirables papás:

Gracias por su inmenso amor, por su constante y amorosa presencia y sobre todo por su apoyo incondicional. Ustedes han sido una fuente constante de inspiración para ser una mejor persona y sobre todo un camino hacia Dios.

A mis hermanos (Arturo, Laura, Andrés, Ruth, Miriam y Silvia):

A mis eternos y grandes amigos, gracias por su amor en todos los momentos difíciles en los que espiritual y moralmente hemos sido un gran equipo.

A mis sobrinitos (Arturo, Eric, Rebeca y Mireya):

Son ustedes como los rayos del sol, que al principio son pequeños y ligeros, pero que poco a poco penetran y dan calor a todo aquel al que tocan y al llegar a su plenitud se vuelven imprescindibles; que dan vida y alegría a la existencia misma.

A Lucy y familia:

Por todos los años de amistad, gracias por su invaluable gran calidad humana.

A mis amigos y colegas:

Al compartir momentos ya sea en lo personal o en lo profesional, su ejemplo, y sus formas de ser me han enseñado muchos puntos de vista nuevos, que enriquecen y amplían mi visión del mundo.

A mi asesora:

Gracias por su guía y colaboración en este trabajo.

A la

UNAM:

Gracias por la formación profesional y humanística que me dio y a todos sus excelentes maestros tanto a nivel de carrera como a nivel de enseñanza del idioma inglés, y cuyos conocimientos transmitidos me han sido muy útiles a lo largo de todo este tiempo.

INDICE

	Paginas
1. Objetivos	1
2. Introducción	2
3. Generalidades	4
3.1. El aseguramiento de Calidad	4
3.2. Historia	4
4. Historia de la Industria Farmacéutica Global y Mexicana	9
5. Funciones del departamento de Aseguramiento de Calidad	11
5.1 Control de procedimientos de la planta	12
5.2 Inspección de calidad en líneas de producción	14
5.3 Liberación de producto intermedio y terminado	17
5.4 Revisión Anual de Producto (APR)	18
5.5 Control de archivo y museo de calidad	37
5.6 Auditorias de Calidad	39
5.7 Sistema de quejas	47
5.8 Sistema de recuperación de producto	49
5.9 Sistema de no conformidades	50
5.10 Sistema de Validaciones	52
5.11 Sistema de control de cambios y desviaciones (8 y 14)	61
6. Análisis y discusión	67
7. Recomendaciones	69
8. Conclusiones	70
9. Bibliografía	71
10. Anexos	73

1. Objetivos

Objetivo general:

Describir el trabajo del Químico Farmacéutico Biólogo en la industria farmacéutica global, a través de la exposición de las actividades realizadas en el Aseguramiento de Calidad, con el fin de resaltar la importancia de los conocimientos y preparación profesional que debe poseer este profesionista de la salud.

Objetivos particulares:

Conocer a través de su descripción, los principales elementos de calidad que se manejan en el Aseguramiento de Calidad con el fin de entender su importancia dentro de la industria farmacéutica.

Comprender el papel que realiza el Químico Farmacéutico Biólogo dentro del Aseguramiento de Calidad, para comprender su impacto profesional en el manejo de los sistemas de Aseguramiento de Calidad.

2. INTRODUCCIÓN

Hoy en día, cuando uno compra cualquier producto, siempre busca que este cumpla con las expectativas para lo que fue adquirido, y al estarlo usando inmediatamente hay algo que sale a relucir y esto es: **la calidad**.

La calidad de los materiales, de sus controles de calidad y de su empaque y sobre todo de su desempeño; si estos se cumplen; la compañía que patrocina ese artículo habrá ganado un nuevo cliente y con ello una ventaja competitiva sobre las otras empresas que tienen productos similares; ya que un consumidor satisfecho recomendará a sus conocidos el producto en cuestión y así sucesivamente

Ahora bien, si uno viera con ojos de profesional del ramo todo lo que hay detrás de un producto, una marca y finalmente una compañía, vería que hay un tremendo control total de calidad y que como en una obra de teatro cada uno de los personajes juega un papel único y vital que da una visión armoniosa y consistente de acuerdo al argumento de la obra.

Trasladando esto al campo de la empresa farmacéutica, uno de estos personajes es el Químico Farmacéutico Biólogo (QFB). A este profesional de la salud se le dan las bases y conocimientos de cómo el hacer bien las cosas desde el principio (en cualquier ramo de sus competencia; ya sea dentro del sector salud, o en la industria cosmética, de productos químicos o farmacéutica) ya que impactará en los usuarios finales de este servicio.

Dentro de la industria farmacéutica específicamente, el QFB puede trabajar en los diversos departamentos que componen a una compañía como Desarrollo e Investigación de Productos, Oficina de Estándares (Oficina de Control de Documentos Maestros), y finalmente en el Laboratorio de Control de Calidad. Dentro de este departamento existe la subdivisión de Aseguramiento de Calidad. Es en esta área donde nos centraremos en el papel activo de la carrera.

El área de Aseguramiento de Calidad trabaja funciones que están relacionadas con toda la planta, ya que desde esta área se mandan inspectores de calidad, auditores de calidad, se libera producto terminado, se maneja el sistema de eventos de calidad, el de quejas del consumidor, de validaciones, de control de procedimientos de toda la planta, de Revisión anual de Producto. Cuando hay cualquier problema de calidad relacionado con un producto, antes de tomar cualquier decisión de liberación o rechazo por parte de la Gerencia de esa línea de producción, se involucra directamente a aseguramiento de calidad; ya que con su visión única e imparcial, dará la pauta sobre lo que es correcto bajo el punto de vista de calidad y que finalmente impactará no solo en la salud del consumidor final sino también en la imagen pública y legal.

Es por esto, que el QFB debe estar sólidamente preparado, para que incluso manejando un sistema que aunque pudiera ser considerado meramente administrativo, sepa imprimirle no solo un adecuado manejo (que sea robusto y eficiente), sino que también sea visionario y que pueda no solo detectar a tiempo un problema sino que los evite.

Ahora bien, el hecho de que esta tesis haga referencia a una empresa farmacéutica global, es por el hecho de que este tipo de empresas tienen plantas productoras alrededor del mundo y que la observancia y cumplimiento de las normas sanitarias impacta directamente en todos los países para los que esta produce y distribuye sus productos.

3. GENERALIDADES

3.1 El Aseguramiento de Calidad

El Aseguramiento de Calidad se define de acuerdo a la Norma Mexicana 059-SSA1 2006 vigente como: **“El conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados”** (1)

3.2 Historia:

El término de Aseguramiento de Calidad se acuñó como tal, en la década de los años veinte y tuvo como pioneros a Walter Shewnart, Harold Dodge y George Edwards; ellos pertenecieron al grupo de inspección de Western Electric y fueron transferidos al de Bell Telephone Laboratories; Shewnart aportó con la elaboración de gráficas de control (2) (principio de Pareto y aplicación estadística) (4), Dodge realizó las técnicas de muestreo y de técnicas de análisis económicos para resolver problemas, dando las bases del aseguramiento de la calidad actual (2)

Durante la Segunda Guerra Mundial, con la ausencia de controles de procesos y productos en el Reino Unido se adoptaron normas y se inició la normalización de procedimientos en la fabricación y elaboración de los mismos. (4)

En 1950, en Estados Unidos de Norteamérica se desarrolló un esquema estableciendo requerimientos, llamado "Quality Program Requirements" MIL-Q-9858 - la primera normativa de calidad aplicada al sector bélico / militar. MIL-Q-9858 establece los requerimientos que los proveedores tienen que cumplir y dicho esquema es auditable (luego se produce un esquema específicamente para inspección MIL-I-45208, en USA). (4)

Para 1962 se establecen criterios que los proveedores tienen que cumplir para lidiar con entidades como la NASA (Administración Nacional de Aeronáutica y Espacial). (4)

En 1968 la OTAN adopta las especificaciones AQAP ("Allied Quality Assurance Procedures"). En 1969, Canadá, establece requerimientos para los proveedores en el rubro de generación de energía. Comienzan concurrentemente en USA, Europa y Canadá esquemas de calificación de proveedores. (4)

Desde los años 70 evoluciona una mentalidad de "control y comando" que aún late en el presente (ejemplo QS-9000) donde se le intenta quitar el control de la empresa que tiene la gerencia (4) y nace el protocolo de auditoría por "3ra" parte cuando organizaciones comienzan como enlace entre proveedor y cliente (mayormente entes de gobierno). (4)

En 1974 se publicó una normativa para Aseguramiento de la Calidad (Guías) BS 5179. No fue hasta 1979 que hubo un acuerdo y se publica por primera vez, en el Reino Unido, la BS 5750 (precursora de ISO 9000) En muchos países, excepto USA, se adopta la BS 5750 (que viene en tres partes; P1, P2 y P3).

Los aspectos claves de BS 5750 (véase compatibilidad con ISO 9001:1987 y 1994):

1. Responsabilidad de la Gerencia
2. Sistema de Calidad
3. Evaluación de Contrato
4. Control de Diseño
5. Control de Documentos
6. Compras
7. Provisiones que Provee el Cliente
8. Identificación y Trazabilidad del Producto
9. Control de Proceso

10. Inspección y Prueba
11. Equipo de Inspección y Prueba
12. Estado de Inspección y Prueba
13. Control de Producto No Conforme
14. Acción Correctiva
15. Manejo, Almacén, Empaque / Embalaje y Entrega
16. Registros de Calidad
17. Auditorias Internas de Calidad
18. Capacitación
19. Servicio
20. Técnicas Estadísticas

BS 5750 era un método enfocado a controlar los resultados en la realización de producto. Como precursora ISO 9000, se define como una solución para controlar (no enfocada hacia la mejora).

En el Reino Unido se considera mejorar el estado de BS 5750 como un vehículo para asistir en la competitividad. Este giro requiere de 4 aspectos fundamentales:

- Colaboración entre Industria y Gobierno, por ende BS 5750 se hace accesible al público;
- Mayor uso y aplicación de la Normativa;
- Promover la aplicación de la Normativa por requerimiento contractual;
- Desarrollar y promover el esquema de certificación (4)

En la década de los 80, y ante el hecho de que la Calidad se convirtiese en el aspecto más competitivo en muchos mercados, se constituye (1988) la Fundación Europea para la Gestión de la Calidad (E.F.Q.M.), con el fin de reforzar la posición de las empresas europeas en el mercado mundial impulsando en ellas la Calidad como factor estratégico clave para lograr una ventaja competitiva global.(3)

En 1987 BS 5750 se convierte en ISO 9000 bajo el endoso de la Organización Internacional para la Normalización. Llamado ISO, confederación de países, con base en Ginebra Suiza, cuya función es promover estándares para productos y servicios. ISO 9000 se adopta para facilitar en el comercio global. (4)

ISO 9001:2000 se desprende más aún del concepto de control y comando y se arraiga en 8 principios que consideran mercados, responsabilidad, reglamentación, mejoras, desarrollo de intelecto y otros. ISO 9001:2000 es bienvenida porque libera a las organizaciones de "burocracia" documental y propicia las bases para desarrollar un sistema favorable a las empresas que lo adopten. (4)

Hay diversas clases de ISO a saber de acuerdo al propósito (15):

- a) ISO 9000: da normas generales para la gestión, aseguramiento de calidad, pautas genéricas para la selección y aplicación de ISO 9001 al ISO 9003; también guía sobre ISO 9001 con respecto al desarrollo, suministro, mantenimiento de Software y da pauta sobre una gestión confiable.
- b) ISO 9001: da pautas sobre el aseguramiento de calidad para las empresas que se dedican al diseño, desarrollo, producción, instalación y servicio de un producto; las compañías de fabricación industrial la utilizan.
- c) ISO 9002: da un modelo del sistema de aseguramiento de calidad para las compañías que se dedican a la fabricación, instalación y servicios, las empresas a las que les aplica esta norma son las de alimentos, fundición y químicas; también se involucran en este rubro las empresas que trabajan líneas de productos estándares, pero no trabajan en el diseño y desarrollo de un producto.

- d) ISO 9003: para asegurar la calidad en empresas que se dedican a los ensayos e inspecciones finales; es decir empresas de inspección, distribuidores y contratistas.
- e) ISO 9004: da pautas de aseguramiento de calidad para los servicios, material de procesamiento, mejoras a la calidad y aplicación de los elementos de una gestión de calidad.
- f) ISO 14000: son estándares de gerencia ambiental, los aprobados son ISO 14010, 14011 Y 14012 y son base para las auditorías de los Sistemas de gerencia Ambiental (SGA) y la preparación de los auditores. Actualmente con la visión de proteger nuestro entorno ambiental, ISO 14001 es la mejor guía para cualquier empresa que considera que puede impactar en el medio ambiente.

Todas las normas ISO son genéricas y no abordan detalles muy específicos tales como medidas especiales, pero funcionan como marco de referencia.

Hoy en día dada la competencia internacional tan grande y fuerte que se ha presentado por el avance de la tecnología, medios de transporte y comunicación, el aseguramiento de calidad ha evolucionado hasta lo que hoy en día se conoce como Control Total en donde se persigue como objetivo la total satisfacción tanto de los clientes internos (servicios de los departamentos dentro de la misma empresa y con proveedores) y clientes externos (desde las micro hasta las grandes empresas) y consumidores (personas), sin que esto repercuta en un alto precio por el producto (competitividad) y siempre en la búsqueda de nuevos puntos de mejora que sigan beneficiando la calidad y generen nuevos productos al mundo.

(Ver tabla 1)

4. HISTORIA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA GLOBAL Y MEXICANA

La Farmacia tuvo su origen oficial hace dos mil años Antes de Cristo en Mesopotamia y Egipto y el término Pharmakon (remedio o veneno) se acuñó en Grecia con intención de significar lo que hoy en día conocemos con el nombre de fármaco.

Durante la Edad Media (400-1553 D.C) los árabes desarrollaron la farmacia. En el siglo XIX la química y la farmacia se separan y Europa se enriqueció con la venida de nuevas sustancias traídas del Continente Americano; como el tabaco, la cáscara sagrada, la ipecuana y la quina.

En México actualmente el 70% de las empresas que están asociadas a la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA) son de capital extranjero, y la investigación y desarrollo (parte fundamental para renovarse tecnológicamente en cuanto a productos) es realizada en un 65% por el sector privado; actualmente en México existen las siguientes empresas farmacéuticas trasnacionales y nacionales (las nacionales están indicadas con *:

Abbot laboratories, Andrómaco, Animal Care Products México, Alpharma*, Allergan, Amirall Prodesfarma, Astra Zeneca, Aventis pharmaceuticals, Bayer, Bristol Myers Squibb, Darier*, Ferring Productos Farmacéuticos, Galderma México, Gelcaps Exportadora de México, Laboratorios Genomma*, Human Intelligence Drugs, Instituto Bioclon*, Laboratorios Dermatológicos Darier, Laboratorios Grisi*, Laboratorio Jaloma*, Laboratorios Manuel*, Laboratorios Sophia*, Gelcaps exportadora de México*, Liomont, Eli Lilly, Glaxo-SmithKline, Johnson & Johnson, Janssen-Cilag, Merck Sharp and Domme, Medix*, Dome, Novartis, Pfizer, Pharmacia & Upjohn, Roche, Schering-Plough, Pisa Farmacéutica Mexicana*, Serral*, Silanes*, Stiefel, 3M, Wittney, Wyeth, Eucerin y Fisiogel.(5 y 12)

Actualmente en México se libra una gran batalla entre los medicamentos de patente, los genéricos intercambiables, así como los genéricos de los cuales ya se venció la patente y los medicamentos falsificados (pirata).

Todo esto ha surgido como consecuencia de la dificultad de la gran parte del público para comprar los medicamentos; los medicamentos de patente son los más caros por el hecho que el laboratorio que los desarrollo necesita recuperar todo lo invertido en investigación y desarrollo, los genéricos intercambiables surgen como consecuencia que una patente ha expirado y no se ha vuelto a refrendar por el laboratorio que lo creó; son más baratos que los de patente, ya que otros laboratorios pueden producirla a menor costo ya que no necesitan recuperar costos de investigación alguno; pueden incluso el productor original entrar en este campo, pero cobrando obviamente mucho menos que al principio.

Finalmente los medicamentos piratas son medicamentos que ya sea porque son robados o falsificados y de venta ilegal, crean enormes pérdidas de dinero para los laboratorios debidamente acreditados; así mismo el producto caducado o muestras médicas no negociables son un peligro para la salud del público; se estima que el 80% del producto farmacéutico ilegal viene de Asia, no se identifican fácilmente ya que pueden venir con un empaque similar al original, aunque el precio muy reducido puede ser una pista.

El mercado negro daña a la salud de los compradores de los mismos, así como inhibe potenciales inversiones de compañías farmacéuticas.

Se están realizando iniciativas en el Congreso para atacar esto. “A finales de 2005, la Cámara de diputados aprobó reformas a la Ley General de Salud, las cuales consisten en incrementar el número de penas contra personas que adulteren, falsifiquen, contaminen o alteren medicamentos, fármacos, materias primas o aditivos para el consumo, además de sanciones a quienes fabriquen medicamentos sin registro sanitario o licencia sanitaria y a quienes comercialicen medicamentos del sector salud, estas reformas deben ser ratificadas por el Senado y firmadas por el Presidente para convertirse en Ley”(11)

5. FUNCIONES DEL DEPARTAMENTO DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

El departamento de Aseguramiento de Calidad ejecuta varias funciones de la empresa como son:

- ✓ Control de Procedimientos de la planta
- ✓ Inspección de calidad en líneas de producción
- ✓ Liberación de producto intermedio y terminado
- ✓ Revisión Anual de Producto (RAP)
- ✓ Control de archivo y museo de calidad
- ✓ Auditorias de Calidad
- ✓ Sistema de quejas
- ✓ Sistema de recuperación de producto
- ✓ Sistema de no conformidades
- ✓ Sistema de validaciones
- ✓ Sistema de Control de Cambios y de desviaciones.

De acuerdo a Q10 de ICH (10) El sistema de calidad dentro de la manufactura debe asegurar que la calidad deseada del producto en cuestión así como la ejecución adecuada del proceso se alcance, los controles de calidad sean los apropiados, se encuentren las oportunidades de mejoras y el conocimiento expandido.

La Q10 de ICH (10), nos habla además del Sistema de Acción Preventiva y de Acción Correctiva (CAPA, por sus siglas en inglés), que es el resultado de los siguientes sistemas: tendencias y el monitoreo de la calidad, rechazo de producto, de la ejecución del proceso, auditorias, inspecciones regulatorias, quejas del consumidor, recuperación de producto, no conformidades y desviaciones.

5.1 Control de Procedimientos de la planta

Toda actividad que se lleva a cabo en la industria farmacéutica ya sea administrativa y/u operativa se hace a través del **Procedimiento Normalizado de Operación** o en forma abreviada PNO; la definición de acuerdo a la Norma 059 - 2006 es **el documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación. (1)**

Un procedimiento normalizado de operación debe tener las siguientes cualidades (17):

- a) Elaborados por el personal conocedor de la actividad, ya que estos saben de los problemas y mejoras que puede tener una actividad.
- b) Revisados por el personal conocedor aparte del que lo elabora y gerente del área
- c) Autorizados por el responsable sanitario
- d) Distribuidos por medio de departamento de Aseguramiento de calidad
- e) Actualizados
- f) Modificados cuando haya un cambio en los pasos o en la introducción de nueva tecnología
- g) Disponibles en el lugar donde se aplican
- h) Ser aplicados, es decir seguir lo que indica, no saltarse pasos o inventar nuevos. Dicho sea de paso en caso de una auditoría de calidad, generalmente el auditor toma el procedimiento autorizado y vigente en ese momento y suele preguntar a los ejecutantes los pasos que siguen para esa actividad, para cotejar que los mismos conocen y cumplen al pie de la letra el mismo.

Las características del formato general de un PNO es el siguiente:

- a) Formato único para procedimiento, con el fin de evitar confusiones con otro tipo de documentos elaborados por la empresa. Esto incluye a los anexos.
- b) Nombre de la empresa.

- c) Título del procedimiento
- d) Objetivo del mismo
- e) Alcance
- f) Razón de cambio
- g) Procedimiento al que sustituye con número de edición
- h) Departamentos a los que aplica, en base a ello será la distribución del mismo.
- i) Pasos expresados en forma directa, sencilla y clara (cómo, cuándo), con tiempo de gracia concedido para cada la realización del mismo (como aplicaría en la recuperación de producto, Revisión Anual de Producto) y responsables (cargo del responsable en ejecutar el paso)
- j) Diagrama de flujo de los pasos que se realizan
- k) Bibliografía consultada para la elaboración del mismo (referencias de la versión anterior consultada, Normas consultadas como la de la Secretaria de Salud, y guías como la FDA u otras que apliquen, así como políticas internas de la empresa)
- l) Firma de autorización por el (la) Responsable Sanitario (a); ya que la persona en este cargo es considerada ante la autoridad regulatoria (COFEPRIS) como la persona que responderá ante cualquier anomalía o problema relacionada a la calidad del producto.
- m) Firmas de revisión por otros conocedores de la actividad, así como del gerente del área.
- n) Fecha de aprobación del nuevo procedimiento
- o) Anexos (fotos, dibujos o formatos) con numeración y en relación a lo escrito al procedimiento.

Todas las hojas del procedimiento deben estar numeradas como hoja X de un total de hojas.

Existe un sistema llamado control de procedimientos; en este se da seguimiento a los procedimientos de la planta cuando se requiera una modificación, cuando este por caducar, así mismo asegurarse de que cuando

se tengan nuevas emisiones las anteriores sean reemplazadas en todas las áreas donde este aplica y que los procedimientos nuevos sean distribuidos.

En el Departamento de Aseguramiento de calidad se resguardan los procedimientos originales vigentes, en las carpetas de procedimientos de toda la planta.

Si consideramos a los procedimientos como registros, ya que estos tienen registrados como se hacían las operaciones, podremos aplicar los que se dice la Norma vigente al respecto a la protección de los mismos, que estos deben ser guardados de forma tal que se permita su recuperación en forma rápida y exacta durante el periodo de conservación de estos (1); esto con el fin de justificar la razón de un cambio ante un auditor de calidad. Después de este tiempo de almacenaje se destruyen. La Norma Sanitaria de 1993 marcaba como tiempo de almacenaje: 5 años (20), en la actual no se menciona cuanto. El lugar idóneo para almacenar toda información original con respecto a calidad es el Archivo de Calidad.

Todos los procedimientos deben de tener una clave con que identificarlos, cada empresa define la nomenclatura.

5.2. Inspección de calidad en líneas de producción

Esta rama de la calidad involucra un conocimiento ganado a través de las visitas constantes al área, del conocimiento del proceso y los procedimientos de la misma.

De acuerdo a la norma sanitaria vigente (1) se deben verificar los siguientes detalles cuando se hace una inspección en la línea:

- El manejo de materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento y productos debe seguir procedimientos e instrucciones escritas.

- Debe contarse con un Procedimiento para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria correspondiente y vigente.
- En el caso de productos intermedios o semiterminados y productos a granel adquiridos como tales incluyendo los importados, deben ser manejados como si fueran materias primas.
- Se debe contar con Procedimiento para el manejo de materias primas y productos secos, incluyendo las precauciones para controlar la generación y dispersión de polvos.
- Al inicio y durante el proceso las materias primas, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento, envases con producto a granel, equipos y áreas utilizadas, deben identificarse indicando el producto que se está elaborando, el número de lote y, cuando proceda, la fase de producción. El sistema de identificación debe ser claro y de un formato aprobado de acuerdo a Procedimiento.
- Las etiquetas de identificación de los envases, equipos o áreas, deben ser claras, inequívocas y de un formato aprobado.
- Las áreas de manufactura deben mantenerse con el grado de limpieza y sanitización que corresponda a su clasificación.

Debe haber Procedimientos que describan:

- La forma y frecuencia de la limpieza y sanitización de las áreas.
- La preparación de los agentes de limpieza y sanitización.
- La rotación del uso de agentes de sanitización. Sólo podrán ser utilizados agentes sanitizantes cuya eficacia haya sido demostrada y aprobada por la unidad de calidad.
- Los Procedimientos deben estar accesibles al personal involucrado.
- El muestreo para el control del producto en proceso y del proceso de fabricación deben llevarse a cabo en base a procedimientos.

- El producto terminado en su empaque final, se considera en retención temporal (cuarentena) hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por la unidad de calidad para su distribución.
- Se debe contar con registros de humedad relativa y temperatura, de manera que demuestren que las condiciones para el almacenamiento de las materias primas, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento y productos se cumplen.
- En caso de que se requiera un mantenimiento durante la fabricación deben establecerse Procedimientos que describan las medidas para prevenir la afectación a las características de calidad de las materias primas, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento, producto y condiciones de las áreas.
- No deben de llevarse a cabo operaciones simultáneas en una misma área de fabricación a menos que se garantice la ausencia de contaminación cruzada o mezcla.
- Se debe contar con un programa para la prevención, control y erradicación de fauna nociva.
- Los registros y las verificaciones deben llevarse a cabo sólo por el personal autorizado, de manera fidedigna, inmediatamente después de haber realizado cada operación y antes de proceder a ejecutar el siguiente paso descrito en el procedimiento.
- El flujo de materiales de fabricación debe estar definido por Procedimientos para prevenir la contaminación cruzada.

De acuerdo a la Q10 (10), este sistema se relacionaría directamente con las tendencias y monitoreo de calidad; cuando se inspecciona la línea se revisan las normas de empaque, los estándares de limpieza de las líneas de producción y de empaque, se revisa el proceso, cuando se presenta un problema como por ejemplo: etiqueta incorrecta, como inspector de calidad se debe de ayudar a decidir junto con el coordinador de calidad de la línea las acciones a tomar para

corregir dicho problema y si hay un problema de mayor escala este se comparte además con el gerente de calidad, el gerente del área y el líder de la misma.

Al ir conociendo y comprendiendo más del proceso, se puede ayudar mejor a detectar problemas en las líneas y ser un verdadero apoyo de calidad a las líneas.

5.3 Liberación de producto intermedio y terminado

Para la liberación de producto y en concordancia con la Norma Oficial Mexicana 059 (1), nos basamos en el procedimiento propio de aseguramiento de calidad, donde se indica que:

- Debe existir un Procedimiento que describa el proceso de revisión del expediente de lote y liberación de producto terminado.
- Debe revisarse el procedimiento de producción, el de acondicionamiento, los registros, los resultados analíticos, las etiquetas y demás documentación inherente al proceso, comprobando que cumplan con la especificación de proceso establecida. Sólo la unidad de calidad puede hacer el dictamen final, ya sea de liberar, poner en cuarentena o rechazar definitivamente el producto.
- El sistema de control de cambios para verificar que no haya cambios abiertos que impacten al lote que va a ser liberado.
- Los resultados del programa de monitoreo ambiental para verificar que no impactan al lote que va a ser liberado.
- Que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.
- Cualquier otro documento u oficio relacionado con la calidad del producto, incluyendo reportes de desviación”

Y los documentos deben de tener las siguientes características:

- Todos los documentos deben ser escritos en español, emitidos por un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión. Los documentos originales no deben ser alterados.
- Los documentos donde se realizan registros de datos deben cumplir al menos con los siguientes requisitos:
- Los datos deben ser registrados por la persona que realizó la actividad y en el momento en que ésta se realizó. No deben usarse siglas preferentemente y en el caso de usarse, al igual que las firmas, debe existir un catálogo.
- Los datos deben ser claros e indelebles.
- Todos los espacios deben estar debidamente llenados o cancelados de acuerdo a un Procedimiento.
- Cualquier corrección debe permitir ver el dato original y debe ir firmado y fechado por la persona que realizó la corrección.
- Un formato preestablecido para registro de fechas y horas.
- Los documentos deben ser reproducidos a través de un sistema que asegure que el documento es copia fiel del original.

Es importante que este proceso se realice de esta manera, ya que el liberar un producto con problemas de calidad y colocarlo en el mercado, trae consigo toda una implicación de situaciones que pueden ir desde lo legal hasta salud del consumidor y por lo tanto una recolección de producto.

5.4 Revisión Anual de Producto (RAP)

La Revisión Anual de Producto (RAP) es un documento oficial, el cual refleja un análisis histórico de la calidad de un producto (en un periodo no mayor de doce meses), y toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico-farmacéutico nacional (1). Los criterios internacionales (FDA (1),

Guía ICH Q10 (10)) y los lineamientos internos de cada empresa (Procedimientos globales, procedimientos locales). Incluso en el procedimiento para las plantas de la Secretaría de Salud se indica este documento (9)

Sus propósitos son (6 y 7)

- Satisfacer las necesidades regulatorias nacionales e internacionales.
- Presentar un perfil comprensivo de los productos y procesos
- Predecir comportamiento (identificar tendencias y discrepancias)
- Tomar decisiones correctivas sobre las causas de la variación
- Establecer medidas preventivas que permitan mejorar el proceso y que eviten la fabricación defectuosa de producto)

Los requisitos son:

- Estar basado en un procedimiento.
- Debe ser estrictamente elaborado y aprobado por Calidad, nunca debe ser delegado a otro departamento. Los demás departamentos pueden colaborar en las secciones; calidad las revisará, así mismo la introducción y conclusión las hará este departamento.
- Nombre oficial del producto, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad.
- Periodo que comprende el informe (no tiene que ser mayor de 12 meses)
- Número de lotes fabricados en el año, número de lotes aprobados con desviación y número de lotes rechazados.
- Información sobre los lotes producidos durante el periodo de tiempo preestablecido, de sus resultados analíticos. Ya sea en forma tabular y/o en forma de gráficos de control como en el caso de los datos cuantitativos.
- Datos sobre las quejas generadas, recuperación de producto (si es que la hubo)

- Información sobre estabilidades del producto.
- Revisión de desviaciones, fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo investigación y conclusiones de las acciones realizadas.
- Revisión de investigaciones sobre discrepancias sin explicaciones, fallas para cumplir con las especificaciones, estas contendrán conclusiones y seguimiento
- La Revisión Anual Visual del Producto; es decir la revisión física hecha en el Museo de Calidad, que se realiza en forma aleatoria a los lotes producidos durante el periodo estudiado del producto en cuestión.
- Poner en evidencia que hay planes de acción generados debido a cualquier evento de calidad y/o desviación; estos deben ser robustos y sistémicos y que no causen otros problemas.
- Para nuestro país se deberá resumir las operaciones críticas del proceso (controles de cambio aplicables, evaluación de la validación del proceso y métodos analíticos)
- Finalmente los resultados de la Revisión Anual del Producto deben ser revisados para hacer las recomendaciones sobre las modificaciones a realizar con el fin de mejorar; y para determinar la necesidad de hacer revalidaciones a los procesos.

Estas recomendaciones se dan en forma conjunta por calidad, Ingeniería o Servicios Técnicos y Producción.

Los beneficios de realizar una Revisión Anual de Producto son:

- ✓ Identificación de problemas recurrentes como desviaciones, eventos de calidad que frecuentemente aquejan a los productos y su correspondiente prevención.

- ✓ Cambios que deben realizarse a los límites de valores de pruebas de estabildades, de acuerdo al estudio estadístico realizado a las estabildades.
- ✓ Operaciones más controladas y consistentes.
- ✓ Reducción de costos por prevención, evaluación y eliminación de fallas en el proceso.
- ✓ Realización de validaciones o revalidaciones antes de lo planeado para evitar problemas anticipadamente.
- ✓ Evitar repeticiones en los análisis de laboratorio.
- ✓ Eliminación de pruebas del “end-of-line” “off-line-testing”
- ✓ Permite la inspección regulatoria remota tanto por parte de la gerencia y los departamentos de desarrollo como por parte de las autoridades sanitarias de los países a los cuales se vende dicho producto.
- ✓ Hay integración de los diversos departamentos que proveen la información para la elaboración de este reporte.

Las implicaciones legales de hacerlo son las siguientes:

- ✓ Demostrar antes las autoridades sanitarias del país a donde va dirigido el producto, que el mismo se está produciendo de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura y en las normas vigentes del país a donde va dirigido (6)
- ✓ Para los medicamentos que se venden para México, cuando se quiere hacer tanto una obtención como una renovación del registro sanitario se debe revisar La última revisión anual de producto (9)

En la tabla 2, se muestra un diagrama de la conformación del Reporte Anual de Producto.

REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO

NO MAS TOS

(Producto empacado)

Periodo estudiado

01/2008 al 12/2008

Lista de distribución:

Rebeca Valdez	Gerente de Planta
Mireya Gutiérrez	Gerente de Calidad
Francisco Ruiz	Gerente de Operaciones

LABORATORIOS DE MEXICO S.A. de C.V

CUAUTITLAN IZCALLI- MEXICO

INDICE

- I. Introducción/ Conclusión
 - A) Introducción/ Conclusión
 - B) Revisión de lotes

- II. Revisión de datos de Producto
 - A) Tabla de especificaciones
 - B) Revisión de datos de producto
 - C) Gráficas de control

- III. Datos de estabilidades
 - A) Programa de estabilidades confirmatorias y de anaquel

- IV. Inspección Anual Visual
 - A) Sumario de No más tos
 - B) Tablas de inspección

- V. Recuperación de Producto
- VI. Quejas médicas/ consumidor/ profesionales

REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO

A) INTRODUCCION

Nombre del producto: No más tos

Forma Farmacéutica: Jarabe

Periodo Revisado: 01-Enero-2008 a 31-Diciembre-2008

Lugar de manufactura: Cuautitlán Izcalli

Producto	Número de Fórmula maestra	Cantidad de lotes fabricados	Cantidad de lotes empacados	Tamaño de envase/ tipo	Concentración
No más tos	VCua1997	23	23	100 ml	262.4 mg/ ml
Total		23	23		

No más tos en forma de jarabe, color miel, libre de impurezas y con sabor a miel con limón.

C) CONCLUSION:

Las tablas cualitativas y gráficas de control de los valores cuantitativos de **No más tos**, fueron revisadas durante este periodo y mostró que todos los lotes estuvieron dentro de especificaciones que se indican en la fórmula maestra. Los valores de Cpk y Cp demuestran que todos los procesos cumplen con los estándares de calidad y están optimizados.

Los resultados de estabildades para **No más tos** indican que el comportamiento es satisfactorio a través del tiempo y no presentan indicios de deterioro sobre el tiempo estimado. No hay recomendaciones sugeridas para la fórmula maestra.

Preparada por: _____ Fecha: _____
Coordinador de la Revisión Anual de
Producto de la planta

Aprobada por: _____ Fecha: _____
Gerente de Aseguramiento de Calidad
de la planta

Aprobada por: _____ Fecha: _____
Coordinador de la Revisión Anual de
Producto por parte de Desarrollo

II REVISIÓN DE DATOS DEL PRODUCTO

A) TABLA DE ESPECIFICACIONES

Tipo de producto	Prueba	Especificaciones	Método Analítico
Granel	Apariencia	Jarabe color miel, transparente y libre de impurezas	AP1
	Sabor	Miel con limón	SA1
	Olor	Miel	OL1
	Densidad	1.5-2.0	DE1
	Viscosidad	1.25- 1.75 cps	VII
	Principio Activo	244.0 – 280.0 mg/ ml	PA1
Producto terminado	Apariencia	Jarabe color miel, transparente y libre de impurezas	AP1
	Sabor	Miel con limón	SA1
	Olor	Miel	OL1
	Densidad	1.5-2.0	DE1
	Viscosidad	1.25- 1.75 cps	VII
	Principio Activo	244.0 – 280.0 mg/ ml	PA1
	Peso botella	105 – 115 g	PB1

B) REVISION DE DATOS DE PRODUCTO

Controles de cambio:

El número de control es No. 5

El propósito fue eliminar operaciones manuales de llenado de frasco en la surtidora Azteca de la línea RL2. Esto se realizó al instalar un dosificador de jarabe, que llena de jarabe a las botellas que el verificador de peso rechaza por bajo peso, escribiendo una ayuda temporal autorizada para el operador, para que vuelva a verificarse con el verificador de peso.

Este control de cambio fue aprobado, las acciones a tomar antes y después del control de cambio fueron realizadas y completadas en tiempo.

Validaciones:

Todos los procesos y métodos analíticos, se encuentran validados de acuerdo a los periodos establecidos para la revalidación.

No conformidades:

No hubo lotes rechazados, ni devoluciones.

Desviaciones:

El día 16 de mayo se pidió actualizar la información maestra en **SAP*** del colorante M007, de modo que refleje 1 año de fecha de expiración a partir de la fecha de fabricación. El lote de producto terminado involucrado fue LM8011, todos los planes de acción sistémicos se completaron a tiempo.

****El sistema SAP es un sistema electrónico que se usa comúnmente en la industria. Este sistema gestiona todas las áreas funcionales de una empresa: desde el pago de nómina hasta el inventario de materias primas y producto terminado). Es un sistema muy práctico, funcional y una vez aprendiéndolo a usar nos facilita enormemente nuestras tareas en el área donde uno se desempeña (19)***

Utilidad de los gráficos de control en La Revisión Anual de Producto

Con respecto a los gráficos de control que a continuación se muestran, nos ayudan a ver en forma gráfica la tendencia de los lotes estudiados en la Revisión Anual de Producto y detectar si hubo resultados fuera de especificación en alguna de las pruebas fisicoquímicas del producto, ya sea nivel de producto a granel o producto terminado. Cuando uno encuentra un punto fuera de especificación, empieza a investigar a que número de lote corresponde, y se procede a ver los documentos maestros del mismo y si hubo un incumplimiento, este se reporta en el RAP (6)

Los gráficos de control se pueden hacer ya sea por medio del sistema SAP o por medio de otro programa de de computación, como por ejemplo Statgraphics® Plus o en hoja de cálculo, todo depende de si en la planta donde se realiza el reporte.

Nota:

Los siguientes gráficos se realizaron por el programa de Statgraphics Plus®.

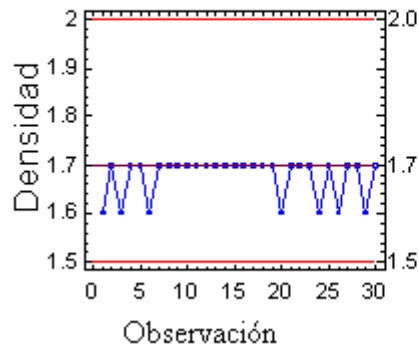
Se realizaron los análisis de capacidad de las variables de viscosidad, densidad, ensayo de identidad y peso de botella; para cada variable se dividió en tres grupos: el primer grupo abarca los 30 primeros lotes, el segundo grupo los siguientes treinta y el tercer grupo los 30 últimos. Se representa el Histograma de capacidad para cada grupo con los valores de Cpk y Cp.

Para datos numéricos de los lotes ver tabla 3.

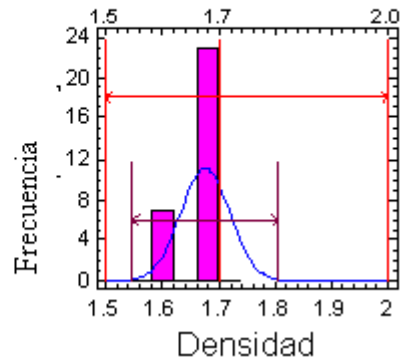
C) GRAFICOS DE CONTROL

Densidad

Gráfico de control del 1er grupo

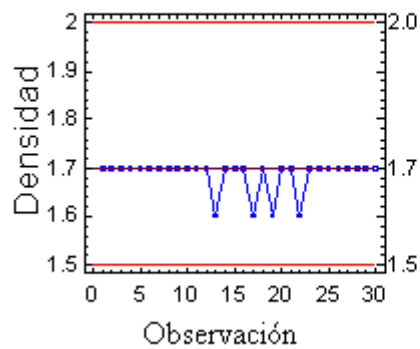


Histograma de capacidad

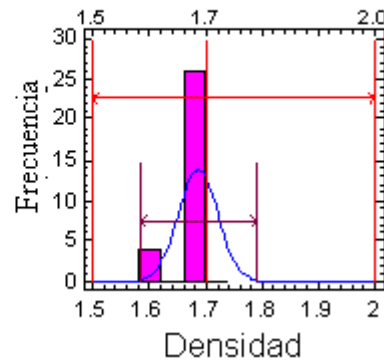


Valor de Cpk: 1.48 y Cp: 2.10

Gráfico de control del 2do grupo

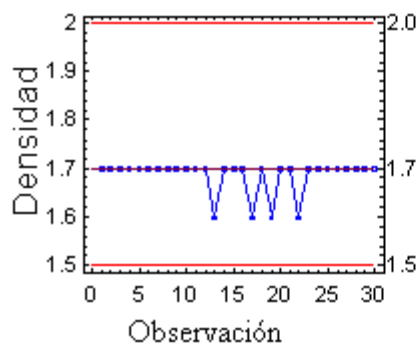


Histograma de capacidad

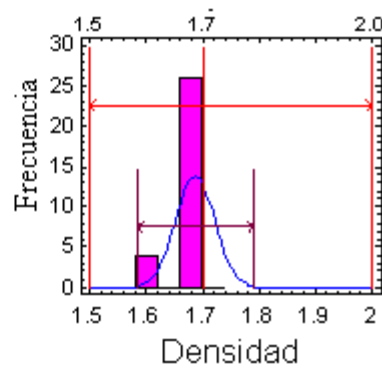


Valor de Cpk: 2.54 y Cp: 3.41

Gráfico de control del 3er grupo



Histograma de capacidad

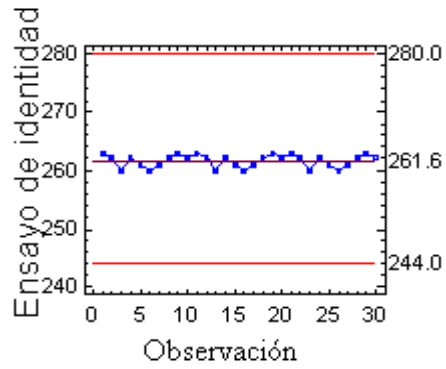


Valor de Cpk: 2.54 y Cp: 3.41

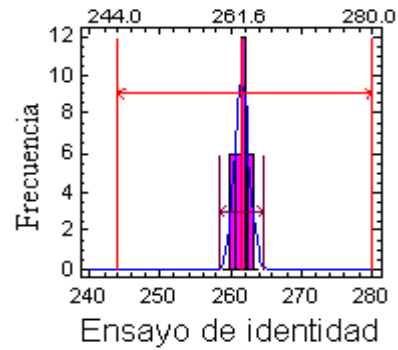
C) GRAFICOS DE CONTROL

Ensayo de identidad

Gráfico de control del 1er grupo

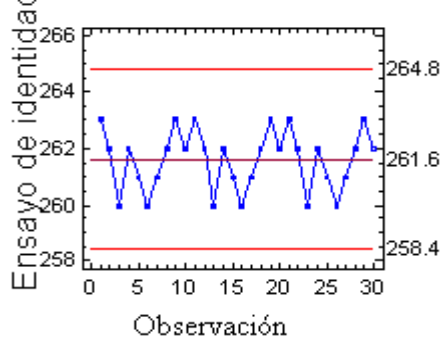


Histograma de capacidad

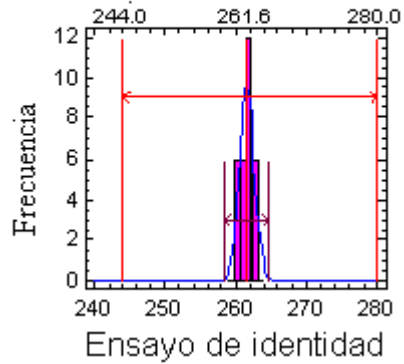


Valor de Cpk: 5.48 y Cp: 5.61

Gráfico de control del 2ndo grupo

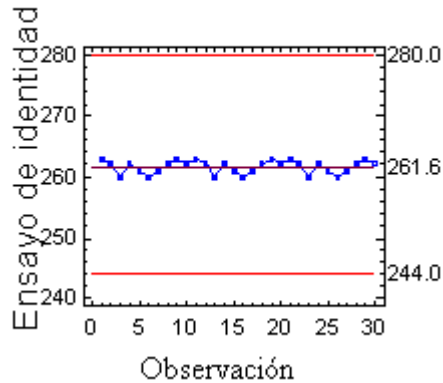


Histograma de capacidad

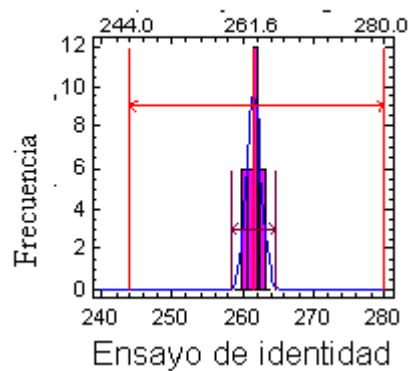


Valor de Cpk: 5.48 y Cp: 5.61

Gráfico de control del 3er grupo



Histograma de capacidad

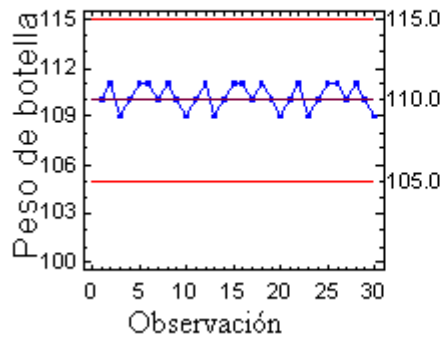


Valor de Cpk: 5.48 y Cp: 5.61

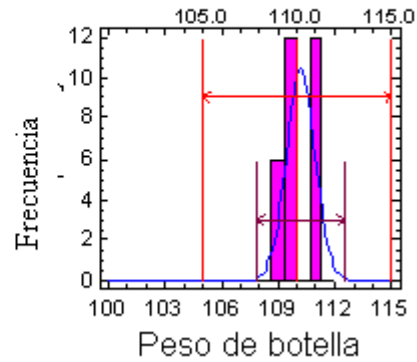
C) GRAFICOS DE CONTROL

Peso de botella

Gráfico de control del 1er grupo

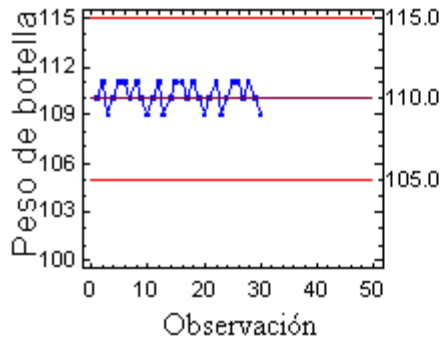


Histograma de capacidad

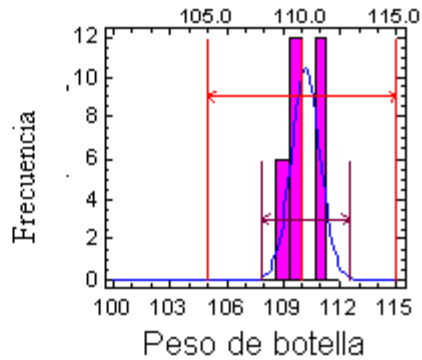


Valor del Cpk: 1.80 y Cp: 1.88

Gráfico de control del 2do grupo

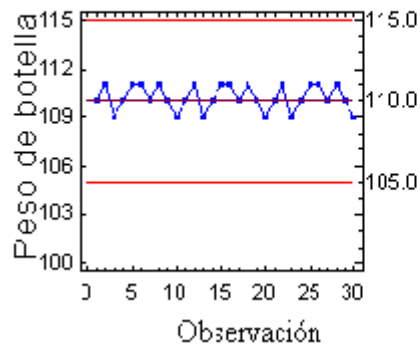


Histograma de capacidad

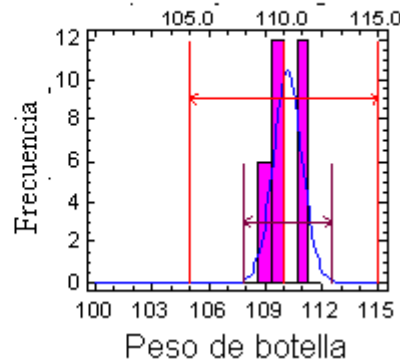


Valor del Cpk: 1.80 y Cp: 1.88

Gráfico de control del 3er grupo



Histograma de capacidad



Valor del Cpk: 1.80 y Cp: 1.88

III. NO MÀS TOS
DATOS ESTADÍSTICOS

A) PROGRAMA DE ESTABILIDADES CONFIRMATORIAS Y DE ANAQUEL

Producto	Número de lote	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Anaquel 05								
No más tos (100 ml)	LM5133T	13/09/05	13/12/05	13/03/06	13/06/06	13/12/06	13/06/07	13/06/08
Anaquel 06								
No más tos (100 ml)	LM6265T	23/01/07	23/04/07	23/07/07	23/10/07	23/04/08	23/10/08	23/10/09
Confirmatoria 07								
No más tos (100 ml)	LM7090T	30/06/07	30/09/07	30/12/07	30/03/08	30/12/08	30/03/09	30/03/10
Anaquel 07								
No más tos	LM7270T	N/A	N/A	N/A	05/10/08	N/A	05/10/09	05/10/10
Anaquel 08								
No más tos	LM8015T	N/A	N/A	N/A	30/01/09	N/A	30/01/10	30/01/11

IV INSPECCION ANUAL VISUAL

A) Resumen No más tos

La inspección visual fue completada para las muestras retenidas de No más tos. Esta inspección visual incluyó la apariencia de la botella, etiquetas y cajilla. No hubo evidencia de deterioración del producto y ningún defecto con respecto al almacenaje.

La tabla de inspección Anual visual se ve en tabla 3

V. RECUPERACION DE PRODUCTO

Durante el periodo estudiado no hubo necesidad de ejecutar un proceso de recuperación de producto en el mercado.

VI RESUMEN DE QUEJAS DE CONSUMIDOR
NO MÁS TOS
Enero 2008 a Diciembre 2008

Empezando enero 1, 2008 y terminando diciembre 31, 2008 hubo 2 quejas médicas y dos quejas no médicas (Total= 4) recibidas para No más tos.

Nota: Para ver el cuadro resumen de quejas de consumidor, ver tabla 5.

Todas las quejas médicas (efectos adversos y en casos que se sospecha de apertura/adulteración) son manejadas por el comité de seguridad. Las quejas no médicas tales como material extraño, tipo de empaque, y condición del producto; recibidas durante este periodo estudiado estuvieron investigadas y documentadas en concordancia con los procedimientos globales y locales. Los registros de las investigaciones de quejas son retenidas por el Departamento Central de registros. La tabla anexada hace un recuento de quejas por categoría.

Quejas por material extraño

Hubo 1 queja por condición del producto durante este periodo de tiempo. La queja por jarabe con partículas suspendidas (1). Las quejas de este tipo fueron revisadas trimestralmente y reportadas por la gerencia de Aseguramiento de Calidad y los equipos de proyectos.

Quejas por empaque

Hubo una queja por cajilla golpeada. Las quejas de este tipo fueron revisadas trimestralmente y reportadas por la gerencia de Aseguramiento de Calidad y los equipos de proyectos.

Quejas por condición de producto

No hubo quejas en este rubro.

Quejas por ejecución

No hubo quejas en este rubro.

Helena Córdova

Coordinadora de comentarios de consumidores de Cuidado de la Salud

Febrero 20, 2009

5.5 Control de archivo y museo de calidad

He aquí lo que dice la Norma 059-SSA-2006 (1), acerca del archivo de calidad:

- La documentación se debe archivar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso.
- Los originales de los documentos maestros que presenten modificaciones, se retendrán durante 5 años, después de su cancelación o sustitución (20).
- La conservación de los registros de producción, acondicionamiento, control y distribución de los lotes elaborados, debe ser de un año después de la fecha de la caducidad del producto.

En el archivo de calidad se resguardan en original los siguientes documentos: todos los documentos de producción de los productos, todos los métodos analíticos (recientes y obsoletos), Revisiones Anuales de Producto, Normas de fabricación, de empaque (recientes y obsoletas), contestación a las quejas de consumidor, registro de eventos de calidad con firmas, registro de entrenamientos de todos los empleados, Farmacopeas pasadas, validaciones, en cuanto a los hallazgos de auditorias ya sea internas, corporativas o externas, todo se registra en un sistema electrónico propio, por lo que cuando se quiere saber que observaciones de calidad se tienen en cierta área se recurre a este sistema.

Con respecto al museo de calidad:

En el museo de calidad se guarda lo que se llaman muestras de retención y que de acuerdo a la Norma vigente (1), es la cantidad suficiente de materias primas o producto para llevar a cabo dos análisis completos, excepto prueba de esterilidad. Las materias primas y el producto final se guardan un año más de su periodo de caducidad, es decir si el producto tiene una caducidad de dos años, se guarda tres años.

Es importante el control que debe llevarse a cabo en ambos lugares del material que sale; ya que para cualquier investigación (por una queja de consumidor, problemas de un producto, monitoreo del manejo del sistema, auditorias) debe existir este material y si no esta saber a quién se le presto y por cuanto tiempo; por lo que estos lugares solo deben ser administrados por personal de Aseguramiento de Calidad.

Teniendo un sano sistema de archivo y museo, se puede confiar en que al presentarse cualquier situación planeada o no, que involucre el uso de estos recursos, siempre encontraremos un verdadero respaldo histórico que ayudará a descartar o localizar la causa del problema.

5.6 Auditorias de Calidad

Las auditorias de calidad son importantes porque rastrean la evolución del sistema de calidad involucrado en la auditoría, ya que es natural que a través del tiempo en base a las experiencias ganadas por medio de la evolución de la tecnología, las quejas del consumidor, cambios de políticas tanto internas (propias de la compañía) como externas (nacionales e internacionales) un sistema de calidad cambie, pero precisamente las auditorias van monitoreando, corrigiendo y orientando a este para que siga vigente en la competencia y evitar que por falta de cumplimiento en las políticas se suspenda la venta de productos o lo que es peor el cierre de la planta.

Una auditoria debe de cumplir con los siguientes requisitos para que tenga la formalidad que avale las observaciones hechas, así como de la respuesta dada por los auditados y que por lo tanto cuente para futuras referencias del cumplimiento en base a la evidencia física realizada en el tiempo:

-Estipulada por procedimiento: el procedimiento nos va guiando de la mano a través de todos los pasos (objetivo, visión de la auditoría, periodicidad, asignación de responsabilidades, criterio de evaluación, manejo de la revisión de resultados, políticas de acciones correctivas), los requerimientos clave de las buenas Prácticas de Manufactura a evaluar, la preparación y calificación de auditores.

En una auditoría se cubren los factores que impactan en la calidad de un producto y estos son: entrenamiento del personal, instalaciones, ambiente, diseño de controles, registros históricos, calibración de equipos, proveedores, control de etiquetas, control de procesos y validación, archivos de quejas, datos de retroalimentación (observaciones de auditorias), preparación para inspecciones sanitarias.

-Periodicidad: una auditoría esporádica no ayuda al buen funcionamiento del sistema de calidad, se le debe dar seguimiento; y este solo se logra a través de auditorias a ciertos intervalos de tiempo que permitan realizar las correcciones pedidas por el auditor y evaluar su mejora.

-Sistema que guardara las observaciones hechas (aquí se puede implementar un sistema electrónico con la validación correspondiente y con impresión de dicha información para tenerla en dos formas de respaldo: electrónica y escrita) que registre las observaciones del auditor y los planes de acción sistémicos de los auditados con evidencia física (fotos y/o documentos), siempre en toda auditoría surgirá una sugerencia y/o observación si la auditoría ha sido llevada a cabo con toda la propiedad y conocimientos debidos.

-Revisión de los resultados y observaciones de auditorías por parte de la gerencia; esto nos sirve para que tanto los altos mandos de la planta fabricante como las personas en el lugar donde surgió la observación trabajen juntos en la resolución concreta y efectiva de las observaciones hechas por el auditor.

-Las auditorias no solo comprenden a la planta que lo produce, también esta tiene la potestad de hacer auditorías a sus proveedores, de tal suerte que se asegure la calidad del producto desde las materias primas que lo componen y sus productores. (1 y 14)

El trabajo de auditar requiere:

- ✓ Conocimiento de las normas de calidad
- ✓ Conocimiento de los puntos que se van a auditar
- ✓ Conocimiento al menos básico de lo que se hace en el área a auditar
- ✓ Conocimiento de las observaciones de calidad hechas en periodos anteriores
- ✓ Planeación de trabajo de auditoria (siempre es mejor una planeación deficiente a que no lo haya)
- ✓ Que cuando haya una deficiencia de calidad, el auditor indague más sobre la posible causa raíz, ya que muchas veces el problema puede haberse originado no por un mal manejo o falta de calidad, sino por la deficiencia de un sistema de soporte como podría ser una base electrónica.
- ✓ Ser buen observador, es decir ver el área no con visión de cono, sino periférica.

Tipos de Auditoría:

- a) Auditorías internas: el personal de la planta calificado como auditores líderes y co-auditores (o simplemente auditores), auditan distintas áreas de la mismas, nunca un auditor audita su propia área o sistema, ya que no se puede juzgar y parte.
- b) Auditorías corporativas: esta vez los auditores pertenecen a la misma compañía, sin embargo no necesariamente pertenecen a la misma planta.
- c) Auditorías externas: provenientes de los diferentes Ministerios de Salud de los países (incluyendo del propio) a los que se distribuyen los medicamentos vendidos. En esta, los auditores no pertenecen ni a la planta, ni a la compañía; sino pertenecen a la instancia regulatoria que audita.

Conceptos:

Auditor líder: Auditor que es el más experto y conocedor del equipo de auditores; el tiene las funciones de coordinar a su equipo desde la planeación, presentar a su equipo y a la logística de la auditoría, guiarla, asesorar a sus colegas en momentos de duda, de comunicar los resultados finales tanto a los auditados, como a la autoridad que lo mando.

Co-auditor o auditor: miembro del equipo que audita, recibe instrucciones del auditor líder, el también puede cuestionar e indagar sobre el área auditada. En este caso un co-auditor, se puede convertir en auditor líder si cumple con los requisitos de haber co-auditado tres veces en el último año. Es importante que el aspirante a auditor líder, aprenda de los líderes, estudie las normas y asista a cursos periódicos de formación de auditores para tener un buen nivel de juicio y calificación.

El procedimiento de calificación de auditores de cada organización debe de estar de acuerdo a sus necesidades y recursos. Es obligatorio cumplir con los puntos esenciales que marca la Norma Oficial Mexicana.

Para poder ser auditor de calidad, si se es Profesionista Independiente se debe estar certificado por la DGN (Dirección General de Normas)

Pasos de una auditoría:

A) **Planeación:** como se explico primeramente, existe un procedimiento que especifica cada cuando se deben realizar las auditorías; y dicho procedimiento se extiende a todas las áreas de la planta y por lo tanto tienen conocimiento de cuando sucederá. Cerca de la fecha de inicio de las auditorías, el dueño del sistema de las auditorias, envía a todos los auditores líderes y co-auditores el programa del ciclo junto con las áreas a auditar, los elementos a calificar; así como el contacto de las áreas, para rectificar día y hora de recepción.

Tanto el auditor líder como el co-auditor revisan toda la información de lo que se va auditar como de las observaciones del ciclo anterior, para tener antecedentes de las posibles áreas que han tenido comentarios.

Es bueno tener una lista de revisión para actuar sobre puntos clave y no divagar en cuestiones que no conduzcan a detectar necesidades de mejora.

En la lista de revisión las preguntas deben ser concretas y específicas de lo que se quiere conocer tal como: ¿Qué tiempo se da para la entrega final de este documento? Y cotejar contra el procedimiento o ¿La investigación se lleva a cabo para detectar la causa raíz cuando se presenta este problema? ¿Qué planes de acción han puesto para erradicar este problema? Y que sea demostrable, es decir que quede escrita, preguntas que arrojen información y no un simplemente sí o no, porque el auditado puede mentir con tal de evitar penalización al área. Preguntas que contengan la respuesta tal como ¿Todos están entrenados en el procedimiento, verdad? No deben existir para evitar el falseo de información.

Las preguntas clave son ¿Quién? ¿Cómo? ¿Cuándo? ¿Dónde? ¿Por qué? O las frases importantes son muéstrame, quiero ver y **nunca**: Podría ver, me podrías mostrar..., tampoco mostrar inseguridad o miedo hacia los auditados.

B) Ejecución:

El primer paso en la auditoría es la presentación ya sea en el salón de juntas de la planta (cuando es una auditoría externa o corporativa) o en el área (cuando es una auditoría interna); el auditor líder se presenta y presenta a su grupo de colaboradores (co-audidores), se deberá presentar el objetivo de la auditoría, el alcance, los puntos a auditar y la planeación cronológica, mecanismo de auditoría (por ejemplo entrevistas con observación directa del funcionamiento del sistema)

Por parte de los auditores tiene que haber puntualidad y apego al programa cronológico.

El equipo de auditores tiene que ser amable, paciente y respetuoso siempre con los auditados, ya que un clima tenso dificulta la cooperación entre ellos y no permitirá encontrar los errores del sistema.

Nunca hacer mofa de los errores, ni tampoco hacer aspavientos o frases de pánico por ello. Simplemente guardar la calma y anotar como se ha mencionado. Ya en la junta de cierre se expresará los puntos relevantes y dignos de ser corregidos a la prontitud debido a la gravedad de los mismos.

Ser exactos y objetivos al reportar incumplimiento, para facilitar a los auditados ubicar la falla con exactitud y corregir, fundamentarse en observaciones concretas por ejemplo: se encontró que la balanza analítica con número de serie XXXXX, que esta en el área de fabricación del producto M., se venció su calibración hace X tiempo.

Reportar en forma impersonal, en vez de reportar el nombre de la persona a cargo de una actividad, mencionar: El gerente de calidad o el líder de cuadrilla.

Toda información emergida de una auditoría es estrictamente confidencial, las evidencias encontradas nunca deben expresarse fuera de la planta donde surgieron

No dar sugerencias.

Cuando se revisen los documentos, revisar como ya lo he mencionado que los pasos y tiempo de lapsos indicados en los procedimientos se sigan, de no ser así preguntar el por qué.

Pedir la lista de documentos que debe existir en el área, no seleccionar documentos típicos o documentos generales, ya que el auditado puede presentar los mejores que tenga.

Técnicas de auditoría

Por punto profundo: se selecciona un área o producto aparentemente débil con el fin de detectar fallas en la implantación de la norma.

Siguiendo el hilo: seguir la cadena de las actividades a través de documentos, ir de adelante hacia atrás o viceversa a lo largo del proceso. Examinar un documento al azar, verificando la interacción con otros documentos para detectar desviaciones.

Levantamiento de no conformidades

Cuando se halle un incumplimiento a la norma, se debe averiguar sobre la misma, hacer preguntas que lleven a la causa raíz del mismo, esto nos ayuda a penalizar realmente el sistema o subsistema que esta fallando, y no dejarse llevar solo por la primera evidencia.

Clasificación de desviaciones:

La clasificación de las desviaciones encontradas (mayores o menores) de preferencia debe hacerse al final de un día de auditoría, en ese momento se retira todo el equipo de auditores a clasificar las desviaciones encontradas. Esto es muy práctico y bueno, ya que esto permite que el último día de las auditorías, sea mucho más fácil un recuento final y emisión del veredicto final.

Reporte y cierre final de la auditoría:

Reportar en forma impersonal (indicar área dónde aplica la observación), no emitir juicios personales (todo juicio debe ser estrictamente profesional y apegado a las normas de calidad y basado en hechos comprobables y concretos), objetivo y breve, no sugerir probables causas de las deficiencias, ni acciones correctivas, en el reporte las primeras observaciones en mostrarse serán las desviaciones mayores y posteriormente las menores; con el fin de que los auditados se enfoque a las más importantes que son las primeras y obtener así la certificación.

Correlacionar las desviaciones con la normatividad de calidad, para dar más peso a las observaciones y justificar su clasificación ante los auditados.

Reunión final:

En esta, deben estar presentes los gerentes o responsables de la planta o del área, los auditados (para aclarar cualquier mal entendido con los auditados) y por supuesto el grupo auditor.

El auditor líder debe mostrar los resultados siguiendo el reporte de cierre, explicar las desviaciones encontradas (en este caso deben ser las mayores, ya que estas son las más urgentes de resarcir), en esta junta también los auditores explican el mecanismo de seguimiento por el cual se entregará el reporte final y el

seguimiento a las desviaciones con sus consiguientes planes de acción. En esta junta se puede llegar a un acuerdo entre los auditados (gerentes de área) y auditores. El reporte preeliminar es firmado por la más alta autoridad de la organización que se auditó.

Reporte Final de la auditoría:

El repote incluye los siguientes puntos:

- a) Fecha en que se llevo la auditoría.
- b) Organización auditada
- c) Áreas auditadas
- d) Nombres de los auditores
- e) Listas de verificación empleadas
- f) Personal contactado durante la auditoría
- g) Resultados de la auditoría (listado de desviaciones mayores y menores)
- h) Solicitud de acciones correctivas
- i) Firmas de auditores
- j) Número de auditoría
- k) Conclusiones

Formato de solicitud de acciones correctivas:

Este documento lo requiere el auditor líder, pidiendo planes de acción a las desviaciones mayores y menores en un tiempo razonable determinado por los auditados.

Los planes de acción deben ser acciones concretas y robustas (ya que de otra manera el problema se seguirá presentando) con responsables y fechas de cumplimiento

Los beneficios de hacerlo bien trae consigo que los problemas se erradiquen, que una cultura de calidad se siga más seriamente; y que por consiguiente cuando llegue una auditoria ya sea de corporativo o externa (cualquier agencia regulatoria) se este siempre listo y no haya que estar re-trabajando para arreglar las cosas, situación que causa sobrecarga económica (por el tiempo extra generado) y stress laboral.

El espíritu de las auditorias es que se realicen en cualquier momento y el área a estudiar siga trabajo en forma normal y sin estar arreglando las cosas a último momento.

Es realmente un trabajo muy hermoso ya que te permite conocer no solo mucha gente, sino que también aprendes de diferentes procesos, de normas de calidad y sobre todo vas desarrollando un ojo clínico con respecto a lo que esta bien de acuerdo a la calidad.

5.7 Sistema de quejas

Un sistema de quejas del consumidor es una fuente de retroalimentación continua sobre el desempeño del producto fabricado (también las características organoléptica pueden se juzgadas), si están cumpliendo con la función para los que fueron creados y nos permite evolucionar de tal forma que en unión a las auditorías, análisis operacionales, datos de inspecciones y pruebas (14)

- Se identifican la ejecución deficiente en la totalidad del sistema de calidad, particularmente en el diseño y procesos de fabricación.
- Ayudar en la implementación de soluciones a los problemas de calidad.
- Verificar la confiabilidad y mejoramiento de la ejecución del sistema de calidad.
- Mejorar la seguridad y ejecución del producto.
- Reducir los reportes del producto
- Reducir los costos y mejorar los itinerarios de producción
- Reducir la confusión por parte del empleado

- Mejorar las relaciones con el cliente por medio de la reducción de la frecuencia de los problemas, quejas, y recogimiento de productos, etc.
- Asumir el cumplimiento con las regulaciones y los estándares aprobados.

De acuerdo a la Norma 059 (1) y FDA (14):

- ✓ Debe existir un procedimiento para el manejo de quejas indicando:
 - La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.
 - La necesidad de identificar la causa de la queja.
 - Definición de las acciones correctivas y preventivas a realizar respecto al problema.
 - Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo, de acuerdo con la normatividad vigente
 - La forma y el tiempo de respuesta al cliente, en su caso.
 - Debe existir registros de quejas que contengan toda la información relacionada con:
 - Nombre del producto y presentación.
 - Cantidad involucrada de la queja.
 - Motivo de la queja.
 - Nombre y localización de quien genera la queja.
 - Resultado de la investigación de la queja.
 - Acciones tomadas relacionadas con la queja.
 - Firmas, responsables de acciones y fechas compromiso

Este sistema debe estar configurado de tal manera que haya una persona responsable que catalogue las quejas y las dirija a las personas que las van a investigar, así mismo que se lleve un seguimiento de cuantas quejas de cada tipo se generan, los planes de acción tomados a cabo y con la recurrencia, aumento o disminución de estos se sabrá si han sido efectivos o no. Así mismo las líneas de producción están al pendiente de estas para trabajar, erradicarlas y si es necesario trabajar con el departamento científico-técnico para dar la solución. Los reportes de las quejas se guardan en el archivo de Aseguramiento de calidad y es

común que cuando llega la auditoria de cualquier país, para evaluar a este sistema se pida la queja más reciente de un producto que se venda a aquel país y se investigue porque se origino la queja, cuantas quejas ha habido al respecto y que planes de acción se están llevando a cabo para corregirlo.

5.8 Sistema de recuperación de producto:

De acuerdo a la nueva Norma 059 (1):

- ✓ Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva en el caso de alertas sanitarias y para productos que se sabe o se sospeche que están fuera de especificaciones.
- ✓ Debe existir un Procedimiento que describa:
 - El responsable de la ejecución y coordinación del retiro.
 - Las actividades de retiro de producto del mercado, que permita que sean iniciadas rápidamente a todos los niveles.
 - Las instrucciones de almacenaje del producto retirado.
 - La descripción de las autoridades que deben de ser notificadas de acuerdo a la distribución del producto.
 - La revisión de los registros de distribución de producto para venta, muestras médicas o para estudios clínicos que permitan un retiro efectivo del producto.
 - La verificación continúa del proceso de retiro.
 - El reporte final incluyendo una conciliación entre la cantidad distribuida y la cantidad recuperada, las acciones que deberán tomarse para evitar recurrencia y el destino final del producto.
 - La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada y verificada frecuentemente mediante simulacros

Este sistema de calidad tiene la misión de recuperar el producto que ya salió del las manos de la compañía y se encuentra con nuestros clientes (distribuidores) o con los consumidores.

Es importante mencionar que esto se menciona en un pequeño apartado en la Revisión Anual de Producto (APR) del producto implicado.

La recuperación de producto es sumamente delicada puesto que involucra no solo a la salud del consumidor, a las autoridades sanitarias pertinentes, sino que también al final de cuentas puede causar la muerte de la marca y manchar el prestigio de la compañía.

A nivel periódico se da lo que es el Ejercicio de recuperación de producto; este se hace para retar este sistema y mejorar cualquier deficiencia que se pudiera tener, de modo que en el caso de una verdadera recuperación de producto, el sistema se encuentre sano y robusto y se realice a la brevedad y sin contratiempos.

5.9 Sistema de no conformidades:

Las no conformidades se refieren a todo aquel producto que no cumple las especificaciones establecidas o que durante su fabricación no hubo cumplimiento en los procedimientos establecidos (1); por ejemplo que en la fabricación de un determinado producto por error humano o un mal funcionamiento del sistema se adicionó más o menos de lo requerido de cierto componente, que al empacarse no se haya utilizado el material de empaque que le correspondía o se colocaron etiquetas equivocadas.

Para estos productos se debe trabajar así:

- ✓ Debe emitirse un reporte de desviación para definir si puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, re-trabajado o rechazado.
- ✓ Debe existir un procedimiento que describa las acciones a tomar en los casos de reacondicionado, recuperado, reproceso o re-trabajo de lotes.
- ✓ El reacondicionado de envase primario sólo está permitido en formas farmacéuticas sólidas.

- ✓ La recuperación, el re-trabajo y el reproceso no están permitidos en productos parenterales. (en la planta que yo trabaje no se fabrican parenterales)
- ✓ Todos los lotes recuperados o re-trabajados deben ser sometidos a análisis de calidad y la documentación debe demostrar que la calidad del lote recuperado o re-trabajado es equivalente a la del proceso original.
- ✓ Los re-procesos en medicamentos se permiten por una sola ocasión. En caso de que la causa que originó el reproceso sea repetitiva, el proceso debe ser validado.
- ✓ Todos los lotes reprocesados deben ser sometidos a un análisis de calidad, estudios de estabilidad y la documentación debe demostrar que la calidad del lote reprocesado es equivalente a la del proceso original.
- ✓ Todos los productos rechazados deben ser identificados y segregados hasta su destrucción. Esta debe llevarse a cabo de acuerdo a un PNO.
- ✓ Debe elaborarse una orden de reacondicionamiento, re-trabajo, recuperación o reproceso específico para el lote en cuestión asociada a las instrucciones que deberán cumplirse para realizar estas actividades. En el caso de re-procesos se debe asignar un número de lote diferente al del lote original, lo cual debe ser autorizado por el responsable sanitario.
- ✓ La liberación de un lote reacondicionado, re-trabajado, recuperado o reprocesado debe seguir los pasos descritos en la Norma 059 y contar con la autorización del responsable sanitario.

Este sistema tiene su cabeza en el departamento de Aseguramiento de Calidad, el reporte de estos sucesos tiene formatos especiales, este se escribe en conjunto con las siguientes personas: coordinador de calidad del área, persona que cometió el error y el inspector de calidad.

Para encontrar la causa raíz se recurre a un análisis por qué- por qué, y de causa-efecto conocida como análisis de hueso de pescado; finalmente en base a la causa raíz se establecen, se escriben y firman los planes de acción que realmente eliminen el problema.

El Sistema debe de contar con un registro tal que permita al dueño verificar si hay repetición de la naturaleza de los eventos, el cumplimiento a los planes de acción y si no fuera así, el porqué.

Ejemplo de Análisis por qué- por qué:

En teoría se debe llegar hasta el 5º por qué para encontrar la causa raíz.

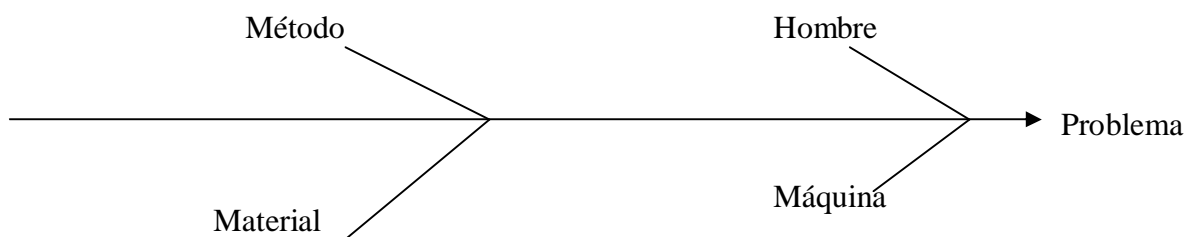
Problema	1º por qué	2º por qué	3º por qué	4º por qué	5º por qué

Ejemplo hueso de pescado:

En este se consideran las 4m's: Man (hombre), Machine (máquina), Method (método), y Material, cada uno de ellos representa las probables causas raíz del problema y se representa como espinitas del esqueleto de pescado y en la cabeza esta el problema:

Cuando el equipo que investiga la causa se reúne, hay una lluvia de ideas en donde se mencionan las observaciones con respecto a cada una de las tres m's.

Diagrama de hueso de nescado:



5.10 Sistema de validaciones:

La validación de acuerdo a la FDA es; establecer evidencia documentada, la cual proveerá un alto grado de aseguramiento que un proceso específico producirá consistentemente un producto que reúna sus especificaciones pre-determinadas y atributos de calidad (13)

El proceso de validación es un elemento clave en el aseguramiento que estas metas de aseguramiento de calidad se cumplan. Toda evidencia tiene que ser documentada y resguardada para demostrar el cumplimiento.

Tipos de validación

Hay tres tipos de validación: Validación retrospectiva, prospectiva y concurrente (13,16 y 18):

d) Validación retrospectiva

Es la validación de un proceso para un producto que ya está distribuido, basado en la producción acumulada, los datos de prueba y control.

Cuando el producto ha estado en el Mercado sin suficiente información de validación de proceso previo, se puede medir de alguna forma lo adecuado del proceso por medio del examen de datos acumulados de prueba en el producto y los registros de los procedimientos de fabricación usados.

Este tipo de validación puede ser usada para nuevos productos o cambio en el proceso, en tales casos, la validación prospectiva preliminar debe tener suficiente información para amparar el mercadeo del producto, información adicional será reunida para reforzar la confianza sobre dicho producto

Los datos de prueba pueden ser útiles solo si los métodos y los resultados son adecuados en las especificaciones. Los resultados deben ser altamente específicos en cuanto a los datos; es decir no solo reporte de falla/ pasa. También tienen que ser estadísticamente analizados y la idea de variación debe ser evaluada; se debe mantener los registros de todas las mediciones, características de proceso por ejemplo tiempo, temperatura, humedad y ajustes de equipo. Es importante que la metodología de prueba este calificada para asegurar que los resultados son objetivos y exactos.

e) Validación prospectiva

Es la validación conducida antes de la distribución de ya sea el Nuevo producto, o producto hecho bajo un proceso de fabricación revisado, donde las revisiones pueden afectar las características del producto.

Para este tipo de validación se considera los siguientes puntos:

Equipo y procesos: Estos deben ser diseñados y/o seleccionados de tal forma que las especificaciones del producto sean alcanzadas siempre y que la Nueva norma 059 tiene por calificación de diseño y aplica a las nuevas instalaciones, sistemas o equipo (1)

Una validación comprende estas fases:

I. Calificación de diseño

II. Calificación de instalación

III. Calificación de operación

IV. Calificación de ejecución

I. Calificación de diseño (CD):

Esta calificación no esta considerada a nivel internacional, sin embargo, la nueva norma de Salud de México sí lo hace con estas palabras (1):

“La primera etapa del proceso de validación de las nuevas instalaciones, sistemas o equipo es la calificación del diseño (CD). El cumplimiento del diseño con lo descrito con lo descrito en esta Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse”

Y esta definida como “La verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado”

(1) En esta etapa el cumplimiento a las especificaciones de requerimientos del usuario (**ERU**) y su cumplimiento son el punto esencial “(18)

Las especificaciones de basan en las necesidades del usuario y la naturaleza del proceso con el fin obtener el máximo beneficio y rendimiento.

Se revisa los documentos de ingeniería conceptual, preliminar y de detalle, integración de planos y diagramas aprobados para la construcción y montaje; memorias de cálculo y la base del diseño (que se integran al trabajo de reporte y que son suministradas por el proveedor y el líder del proyecto)

Las pruebas que lo integran son:

- ✓ Prueba de fábrica (FAT por sus siglas en inglés)
- ✓ Pruebas de aceptación en el sitio (SAT por sus siglas en inglés)

En ambas se verifica la funcionalidad de los sistemas de acuerdo a los **ERU** tanto en el lugar donde se construyo, como en el sitio para el que se solicito.

El análisis de riesgo o Análisis de modos de falla y sus efectos (**FMEA**), son deseables de unir a esta etapa de validación; con el fin de identificar todas las posibles fallas los componentes del sistema y su impacto durante el desempeño, el comportamiento del mismo y las contramedidas para suprimirlos.

Toda la documentación debe ser revisada y autorizada por los responsables de los departamentos involucrados.

II. Calificación de la instalación (CI o IQ por sus siglas en inglés [Installation Qualification]):

Esta fase se estudia a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos (1), verifica que los sistemas de proceso y sistemas anexos operen consistentemente con límites determinados y tolerancias.

Posteriormente de que el equipo esta diseñado o seleccionado, debe ser evaluado para verificar si es capaz de operar satisfactoriamente dentro de los límites requeridos; esta fase incluye el estudio del diseño del equipo, la determinación de calibración, mantenimiento y requerimientos de ajuste, identificación de características críticas del equipo que podrían afectar el producto; esta información debe ser usada en los Procedimientos Escritos que cubren la calibración del equipo, mantenimiento, monitoreo y control.

Es importante que la calificación de equipo simule las condiciones actuales del equipo, incluyendo las situaciones del **peor caso**.

El **peor caso** es un juego de condiciones que acompañan los límites tanto superiores o inferiores, incluyendo aquellos dentro de los procedimientos estándar, los cuales tienen la mayor oportunidad del proceso o falla del producto cuando es comparado contra las condiciones ideales. Tales condiciones no necesariamente inducen una falla en el producto o en el proceso.

Las pruebas y retos deben ser repetidas en un número suficiente para asegurar resultados confiables y significativos, los criterios de aceptación deben ser cumplidos en las pruebas y retos. En caso contrario, una investigación debe ser hecha para identificar la causa de dicha falla, las correcciones deben ser hechas y pruebas extras realizadas si es necesario para verificar que ya se opera dentro de especificaciones. La variabilidad observada del equipo entre las corridas servirá para determinar el número total de evaluaciones seleccionadas para estudios subsecuentes de calificación del proceso

Una vez que las características de configuración y de ejecución del equipo son establecidas y son documentadas.

La calificación de instalación debe incluir planos de ubicación, manuales de instalación, operación, procedimientos de mantenimiento preventivo-correctivo, planos neumáticos, eléctricos y mecánicos, listado de lubricantes, certificados de capacitación del personal que interviene (18), listas de partes de reparación y

métodos de calibración para cada pieza del equipo, requerimientos de limpieza después de una reparación, construcción o modificación de áreas, instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra planos y especificaciones vigentes de ingeniería, recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, los requerimientos de mantenimiento del proveedor, verificación de materiales de construcción y calibración para evitar un producto que no cumpla las especificaciones.

II. Calificación operacional (CO o OQ por sus siglas en inglés [Operation Qualification]) (8 y 18)

El propósito de esta fase es demostrar que el equipo funciona adecuadamente sin la introducción de la materia prima para transformar.

Esta fase incluye pero no se limita a: Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño.

Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor caso".

Las pruebas típicas son: pruebas de alarmas, interfase del operador en donde se incluyen las pruebas de interruptores, los indicadores, sistemas de seguridad (guardas, paros de emergencia), comportamiento del sistema ante fallas eléctricas, parámetros de operación como temperatura, tiempos, velocidades, presión y flujo,

La terminación de una calificación operacional satisfactoria debe permitir la finalización de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación del operador y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una "liberación" formal de las instalaciones, sistemas y equipo.

III. Calificación de la ejecución del proceso o Calificación de desempeño (CE o PQ por sus siglas en inglés [Performance Qualification]) (8 y 13):

El propósito de esta calificación es dar una prueba estricta para demostrar la efectividad del proceso, cuando se realiza esta fase se entiende que las especificaciones del proceso se han cumplido y que se comprueba mediante las pruebas de laboratorio y otros métodos de juicio y que el equipo es aceptable en base a los estudios de instalación. Cuando se justifique se puede realizar la calificación de operación simultáneamente.

Cada proceso debe ser definido y descrito con suficiente especificidad para que los empleados entiendan que es requerido. Las partes del proceso que puedan variar y afectar en forma importante la calidad del producto deben ser retadas. El peor caso debe ser presentado, los retos deben ser repetidos en forma suficiente para asegurar que los resultados son confiables y significativos.

Cada proceso de manufactura específico debe ser calificado y validado. No confiar que porque un proceso, producto o equipo es muy similar a otro el proceso de validación puede arrojar resultados igual de confiables.

Debe incluir la ejecución y las pruebas deben conducirse bajo condiciones que simulen el uso actual, la calificación del producto debe ser hecha usando el equipo propuesto, métodos y procedimientos para la producción rutinaria

Después que las unidades de producción cumplieron esta fase, debe hacerse una revisión técnica formal incluya:

- Comparación de las especificaciones del producto aprobado y el producto actual calificado
- Determinación de la validez de los métodos de prueba usados para determinar el cumplimiento con las especificaciones aprobadas.

- Pruebas, materiales utilizados en la producción, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistema o equipos.
- Determinación de lo adecuado del programa de control de cambios de especificaciones.
- Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso debe existir evidencia disponible que apoye y verifique los parámetros y límites de operación de las variables críticas del equipo operativo. Adicionalmente, deben documentarse los procedimientos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y los procedimientos y registros de capacitación del personal.

f) Validación concurrente

Se emplea para casos de fabricación esporádica, o de productos de alto riesgo o en maquilas. La evidencia se genera durante el proceso.(16) En este tipo de validación el control se demuestra mediante el análisis de muestras representativas de las distintas etapas del proceso. (18)

Protocolo de validación

Para la validación de un proceso, se requiere escribir un protocolo de validación, este describe como se conducirá la validación, incluyendo los parámetros de prueba, las características del producto, el equipo de producción y los puntos de decisión de lo que constituyen los resultados aceptables y contiene los siguientes elementos escritos:

De acuerdo a Valdemar Martínez (16):

- A) Carátula: Compañía, documento, título, número, fecha de preparación, quién lo preparo (nombre, firma y puesto), quién lo reviso o (nombre, firma y puesto), contenido, aprobaciones, pie de página (número de protocolo y páginas en todas las hojas).

B) Contenido:

Objetivo: propósito, sistemas presentados y procesos validados.

Alcance: definir la sección, proceso/ sistema o equipo que se va a incluir en el protocolo y actividades que se realizarán.

Responsabilidades: responsabilidades del personal involucrado en la validación de un proceso específico.

Consideraciones preliminares: en esta parte se presentan todos los factores que pueden afectar la calidad del producto y se define las características del mismo (propiedades químicas y físicas=especificaciones)

Pre-requisitos: Calificación de equipos e instalaciones, calificación de sistemas automatizados, calificación de personal, validación de métodos analíticos y de muestreo para producto terminado, en proceso, de materias primas y materiales de empaque, la identificación de equipos críticos (parámetros de operación), definir el plan de muestreo, número de muestras, puntos de muestreo, criterios de aceptación para cada variable, en cada punto de muestreo y análisis estadístico.

Desarrollo experimental: 3 corridas (3 lotes) para validación prospectiva, también se debe de tomar el peor caso.

Resumen: condiciones de operación de operación establecidas y su sistema de control, análisis de resultados, intervalo y grado en los que se cumplen los criterios de calidad establecidos.

Conclusiones y recomendaciones

Bibliografía

Mantenimiento del estado validado:

Para mantener a un estado validado se requiere la colaboración constante de soportes, programas de recalificación, revalidación, de capacitación, de mantenimiento preventivo, de calibración, monitoreos de rutina, sistemas de acciones preventivas y correctivas (CAPA), auditorías y sistema de control de cambios (18)

Revalidaciones

La revalidación es un tipo de validación retrospectiva, que se efectúa cada vez que haya cambios importantes que afecten el producto como formulación, equipo o proceso, cambios de proveedores de materia prima, cambios de formulación por sustitución o adición de excipientes, para productos de reciente inclusión en el mercado, para transferencias, para evidenciar o eliminar una fuente de variación, cuando se trata de una optimización y es indispensable asegurar la calidad.

Las revalidaciones deben ser periódicas, ya que sirven para buscar desviaciones imprevistas o para generar datos que revelen ciertas tendencias en los procesos (18)

5.11 Sistema de Control de cambios y de desviaciones (8 y 14)

Todo proceso cambia con el tiempo; de tal forma que si uno tomará una “fotografía” del momento inicial con la del presente después de un largo periodo de tiempo, sin tomar en cuenta todas las transformaciones intermedias, podría incluso antojarse que son procesos distintos; sin embargo para esto existe el sistema de control de cambios que da seguimiento a los mismos con el fin de mantener la calidad del producto.

Debe existir un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que impactan a la fabricación y calidad del producto. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones.

El control de cambios aplica a los cambios en materias primas, materiales de envase (cambios de fabricante), especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, diseño, componentes, incluyendo software, etiquetado y empaque, procesos de fabricación, sistemas críticos, equipo de producción, fabricación de materiales, procedimientos de aceptación estándar, formas de datos (sistemas de cómputo), y documentación de específica del producto; también este aplica a toda aquella ayuda en la producción del producto tal como fotografías etiquetadas y modelos o muestras de ensamblajes y dispositivos terminados.

Procedimiento de control de cambios:

Los cambios a los documentos maestros (producción, empaque, especificaciones), deben ser revisados y aprobados por los individuos (Comité Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas por cada cambio que evalúe y dictamine el cambio propuesto y por el responsable de la unidad de Calidad). Estos cambios aprobados serán comunicados al personal apropiado en su momento. Cada fabricante debe mantener los registros de los cambios en documentos. Un registro de cambios incluye:

- Descripción del cambio
- Identificación de los documentos afectados
- La firma de las personas que los aprueban
- Fecha de aprobación
- Cuando el cambio sera efectivo

Es una práctica tradicional y actual incluir en el procedimiento de control de cambios un formato de control de cambios, algunos fabricantes también incluyen las formas de petición de cambios para los cambios sugeridos.

El procedimiento de control de cambios debe describir todos los pasos a seguir desde que surge la necesidad de un cambio, su postulación hasta la aprobación del mismo y las actividades para que ese cambio sea implementado en forma oficial y conocido por todas las partes implicadas.

El procedimiento debe de tener un grado de flexibilidad, ya que no todos los cambios requieren del mismo grado de evaluación y aprobación; por ejemplo un cambio de pasos en el sistema de Revisión Anual de Producto, si no implica un cambio tal como el uso de un nuevo sistema de cómputo, simplemente no tendrá que pasar por este proceso; sin embargo si se trata de una implantación de un cambio en una máquina ya sea de producción o empaque, sí tendrá que efectuarse este proceso, con la anuencia de las partes implicadas en ello, por ejemplo: producción, ingeniería y seguridad.

Todos los cambios deben hacerse de acuerdo a los principios de seguridad y sanidad de la compañía y de las leyes sanitarias tanto nacionales como internacionales que apliquen, el procedimiento que rige el control de cambios debe seguirse sin saltarse u omitir paso alguno; de tal suerte que todo cambio sea siempre legal y transparente. Entre más complejo sea el cambio, debe aportarse más información de soporte y riesgo.

Pasos del control de cambios (18):

- ✓ **Apertura-Evaluación:** la necesidad del cambio es detectada, el originador llena la solicitud de cambio de acuerdo a los procedimientos vigentes y en el formato autorizado, se clasifica el cambio de acuerdo al grado de impacto (menor o mayor), se estudia si impactará a las regulaciones con el departamento correspondiente, cuando es a nivel internacional, se consulta para la aprobación de la autoridad gubernamental competente. Es bueno que se haga hincapié en forma gráfica de un antes y un después del cambio (foto y datos numéricos concretos), con justificación. A cada cambio se le debe dar un código único que lo identifique y que no se confunda con otro.
- ✓ **Autorización:** El comité de controles de cambio, se reúne para evaluar el cambio propuesto (es importante mencionar que Aseguramiento de calidad debe siempre estar presente), se dictan actividades a realizar posteriores al cambio y a las que se debe dar estricto seguimiento.

- ✓ **Seguimiento:** El administrador de los sistemas de controles de cambio, entrega al originador el resultado de propuesta de cambio; en caso de ser aceptado, el originador se comprometerá a entregar en forma documentada y puntual los cambios realizados.
- ✓ **Cierre:** la implementación se realiza solo después de complementar y aprobar todas las actividades requeridas por el comité y cualquier documentación o actividad que es emitida o realizada antes de la implementación, tendrá carácter de transitoria respecto al cambio

Controles de cambios y la revalidación

La revalidación aplica cuando se ha efectuado un cambio y este a través de las pruebas efectuadas al producto, demuestran una variación o cambio tangible y concreto en sus valores contra los especificados, determinando si esta fuera de control. El diagrama de flujo es necesario para determinar los posibles impactos en cada una de las etapas

El grado de la revalidación dependerá de la complejidad del cambio; por lo tanto no siempre se tiene que revalidar todo el proceso, sino solamente la parte afectada, esto dependerá de las circunstancias bajo las cuales tenga lugar el cambio; el Plan maestro de revalidación debe poseer los criterios para una revalidación. El cambio de refacciones con idénticas características (especificaciones técnicas, modelo y marca) no amerita revalidación; es decir es **igual por igual**, esto debe ser especificado en el Plan maestro de validación.

Desviaciones

Se consideran como desviaciones al no cumplimiento de un requisito previamente establecido o también a los resultados analíticos fuera de especificaciones confirmadas. Este sistema da seguimiento a todos estos sucesos, investiga, evalúa y documenta y finalmente les da seguimiento, para evitar que se repitan de nuevo.

El sistema de desviaciones trabaja en coordinación con el sistema de no conformidades como se vio en el apartado 5.9, por que mientras el sistema de no conformidades detecta los sucesos, el sistema de desviaciones le da la continuidad que le corresponde, para erradicarla.

Hay dos tipos de desviaciones (17):

- a) Menor: incumplimiento parcial de un punto o requisito de la norma.
- b) Mayor: cuando no se cumple un punto o requisito de la norma. La acumulación de desviaciones menores puede derivar en una mayor.

Mayor:

Para la fabricación del lote **LXXX** de producto terminado de la marca Z., se utilizó el ingrediente M (excipiente), que cuando se utilizó tenía 1 día de haber caducado y el sistema electrónico de bodega y de surtido no lo reporto, por lo que se usó. Todos los análisis fisicoquímicos resultaron dentro de especificaciones.

Menor:

Para el etiquetado del lote MXXX del producto terminado de la marca X, se quiere utilizar el lote de etiquetas CXXX, sin embargo al momento de empezar el proceso, se descubrió que en dichas etiquetas, el título de la marca esta ligeramente movido (apenas unos 2 mm), los textos legales están íntegros y legibles; se hizo una inspección más estricta de acuerdo a las tablas ANSI y solo una pequeña porción de dicho lote se encontraba así.

Forma de manejarlas:

- Debe existir un PNO que incluya al menos la documentación, investigación, evaluación y dictamen de todas las desviaciones.

- Debe conformarse un Comité Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas en la desviación que evalúe y dictamine la desviación.

- Debe establecerse un plan de seguimiento documentado para todas las acciones resultantes de una desviación y evaluar la efectividad de dichas acciones.

- La investigación debe extenderse a otros lotes del mismo producto y a otros productos que puedan estar asociados con la desviación. Debe emitirse un reporte escrito de la investigación incluyendo la conclusión y seguimiento.

- Todos los reportes de desviaciones deben ser aprobados por los responsables del área de fabricación y de la Unidad de Calidad antes de decidir el destino final del producto involucrado.

6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Como se menciona en la introducción acerca de la calidad y la armonía del trabajo de todos los que la integran; el Departamento de Aseguramiento de Calidad es una especie de director de orquesta o de escena, el va dictando las pautas a seguir sobre el comportamiento esencial (en este caso de calidad) de cada uno de los integrantes del conjunto y este comportamiento se ve reflejado en el producto final y en las auditorías. Pero ¿por qué? Porque la acción consecutiva de hacer bien las cosas a la primera, de seguir procedimientos, de cumplir con los tiempos establecidos y de seguir las buenas prácticas de manufactura y de laboratorio, traen consigo que el producto sea de calidad.

Y en cuanto a la preparación para cualquier tipo de auditoría, cuando se trabaja con calidad y orden, no habrá problema alguno ya que los sistemas solo requerirán una revisión previa para verificar que todo está bien.

El QFB dentro de este departamento tiene mucha responsabilidad porque su preparación universitaria, le permite tener una visión sobre las bases científicas de los procesos farmacéuticos y de calidad; ciertamente ya en la práctica profesional, descubres que hay muchas personas que aunque no tienen preparación universitaria, tienen un enorme conocimiento sobre su área, sus problemas y muy buenas ideas para mejorarla, es uniendo el talento de ambas partes, como se crece en lo profesional y se contribuye con la empresa en la que se está trabajando.

Dice el refrán: La palabra mueve, pero el ejemplo arrastra. Y así es en cuanto a Aseguramiento de Calidad (y específicamente el QFB), si este último no predica con el ejemplo lo que se debe hacer de acuerdo a las buenas prácticas de calidad y/o no se está empapando del conocimiento constante de las áreas y/o sistemas a su cargo, de sus procesos y problemas, no sabrá dar una respuesta convincente y certera cuando haya una situación a resolver; es cierto que no se puede hacer

todo al mismo tiempo, sin embargo trabajando en equipo, organizándose, y creando confianza sobre la calidad y puntualidad de nuestro trabajo, es como crearemos un imagen tan sólida como atractiva de la verdadera cultura de calidad, que influirá positivamente en los demás departamentos de la empresa.

Admiro mucho el trabajo de todos aquellos colegas que durante el ejercicio de sus tareas profesionales, son tan exactos y tan impecables que al mencionar sus labores, se tiene por adelantado que están muy bien hechos y son de gran confiabilidad.

7. RECOMENDACIONES

Que todos los QFB, especialmente aquellos en que sus sueños de ejercicio profesional estén referidos a la industria (como en este caso la farmacéutica) que aprenda mucho sobre los procesos farmacéuticos, a trabajar en equipo, que tomen cursos de liderazgo, manejo de prioridades, manejo del stress, inglés y computación; ya que hoy en día nos encontramos con más y más casos de departamentos en los que se reduce el personal y a los que quedan se les asignan más funciones, que las oportunidades de crecimiento dentro de una empresa se hallan en aquel que sabe cumplir con las tareas encomendadas en los tiempo requeridos, que sepa delegar funciones, que sepa trabajar bajo presión y que se sepa comunicar con las personas no hispano parlantes en inglés, la mayoría de las empresas reconocidas son trasnacionales, por lo que el dominio de este idioma se hace imperativo y en cuanto a la computación, innecesario decir que todos los sistemas de calidad, hoy en día tienen una amplia base electrónica.

8. CONCLUSIONES

El Aseguramiento de Calidad posee funciones tan delicadas y complejas, que solo estando dentro, podemos entender el porque se debe ser tan exacto y riguroso en su seguimiento y cumplimiento de planes, ya que esto se ve reflejado directa o indirectamente en la calidad del trabajo de la planta; ciertamente como mencione al principio hay funciones que parecen puramente administrativas tales como Control de procedimientos de la planta, inspección de calidad en las líneas de producción, liberación de producto intermedio y terminado, Revisión Anual de Producto, Control de archivo y museo de calidad, auditorias de calidad, sistema de quejas, sistema de recuperación de producto, sistema de no conformidades, sistema de validaciones y finalmente sistema de control de cambios y de desviaciones son testigos en papel de cómo se ha trabajado en la planta y que a la larga reflejan la historia de la calidad o la falta de ella.

Si el QFB entra en esta historia, veremos que su influencia profesional es grande en este campo, ya que con los conocimientos ganados en la universidad, a través de las materias relacionadas al ámbito farmacéutico y los ganados en las prácticas profesionales, integraremos a un profesionalista que no solo siga procedimientos, sino que sea capaz de buscar mejoras a los sistemas dentro del marco que las regulaciones sanitarias involucradas lo permitan.

Así mismo, es excelente que este profesional de la salud pueda ser un visionario en cuanto a la construcción de sistemas de calidad más modernos y robustos de tal forma que al final lleven a la planta y a la empresa a la que pertenece, a un avance tecnológico que siga dando cada día más y mejores productos que cumplan el fin para lo que fueron producidos a costos accesibles para el consumidor. Esto es el fin del control total de la calidad.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- **Secretaría de salud.** (22 de Diciembre de 2006) Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Incisos 3.11, 3.20, 3.82, 6.65, 7.1.1-7.1.3, 7.1.4, 7.1.5, 7.5- 7.5.3.2, 7.5.4, 7.5.5-7.5.5.6, 7.5.7- 7.5.7.7, 8.2.28, 8.2.29, 9.1.1-9.1.16, 9.10.2-9.10.3.5, 14.4.1, 14.4.2, 14.6.4.23. Diario Oficial de la Federación.
- 2.- **López Carlos** (2008) Aseguramiento de calidad. <http://www.gestiopolis.com/canales/gerencial/articulos/27/asesis.htm>
- 3.- **Gómez Carlos** (2008) Conceptos generales de calidad. <http://www.monografias.com/trabajos11/conge/conge.shtml>
- 4.- **Bulltek LTD** (2008) Historia y evolución ISO 9000
5. – **Claudia Mariano Hernández** (2008) Industria Farmacéutica Global. Seminario de Farmacia y Salud
- 6.- Guía **CIPAM** (1999) Revisión Anual de Producto.1ª edición. Págs. 10-17, 23, 28-35 y 45.
- 7.-**CANIFARMA.** Curso de Revisión Anual de Producto. México. 2005
- 8.- **CFR (Code of Federal Regulations)** Title 21(1996) Registros y reportes: 211.180, Cambios: 314.70
- 9.- **Secretaría de salud. COFEPRIS.** Procedimiento para la atención de solicitudes de verificación sanitaria de buenas prácticas de fabricación de fármacos, medicamentos, y otros insumos para a salud en el establecimientos ubicados en México y el extranjero, para la obtención o renovación de registro sanitario, así como para su ingreso o permanencia en el programa de liberación simplificada de productos biológicos (visitas in situ). Inciso e, página 4.
10. - **European Medicines Agency** (2007) ICH Topic Q10. Pharmaceutical Quality System. Páginas 9- 13.
- 11.- **KPMG** (2006). La industria Farmacéutica en México. Páginas 4, 5, 9-11
- 12.- **Directorio de laboratorios Farmacéuticos**
<http://www.directorio.com.mx/laboratorios-farmaceuticos/>

- 13.- **US Food and Drug Administration (FDA) guidance for industry** (1993)
<http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>
14. **FDA, Medical Devices Quality Systems Manual** (2009)
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/QualitySystemsRegulations/MedicalDeviceQualitySystemsManual/default.htm>
- 15.- **Avendaño Garrido Joaquín Andrés** (2000) Tesis de Licenciatura: Implantación de un sistema de Aseguramiento de Calidad. DF, México, Universidad Panamericana. Págs. 67-71
- 16.-**Martínez Baca Valdemar** (2007) Tesis de Licenciatura: Plan maestro de validación. D.F. México, Universidad Nacional de México. Facultad de Química. Págs. 14, 15 y 16
- 17.-**Castañeda Aranda Astrid** (2000) Tesis de Licenciatura: Guía para la capacitación del personal en sistemas de calidad D. F. México. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. Págs. 77, 78, 106-117.
- 18.- **Aguilar Bárbara, Gregorio Erick** (2007) Tesis de licenciatura: Sistema de control de cambios como soporte de un proceso validado D.F., México. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. Incisos 3.2.1 al 3.3.3
- 19.- <http://es.wikipedia.org/wiki/SAP>
- 20.- **Secretaría de salud.** (1993) Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Inciso 7.1.5. Diario Oficial de la Federación.

ANEXOS

Tabla 1 EVOLUCIÓN DE CALIDAD (3)

Etapa	Concepto	Finalidad
Artesanal	Hacer las cosas bien independientemente del coste o esfuerzo necesario para ello.	<ul style="list-style-type: none"> o Satisfacer al cliente. o Satisfacer al artesano, por el trabajo bien hecho o Crear un producto único.
Revolución Industrial	Hacer muchas cosas no importando que sean de calidad (Se identifica Producción con Calidad).	<ul style="list-style-type: none"> o Satisfacer una gran demanda de bienes. o Obtener beneficios.
Segunda Guerra Mundial	Asegurar la eficacia del armamento sin importar el costo, con la mayor y más rápida producción (Eficacia + Plazo = Calidad)	Garantizar la disponibilidad de un armamento eficaz en la cantidad y el momento preciso.
Posguerra (Japón)	Hacer las cosas bien a la primera	<ul style="list-style-type: none"> o Minimizar costes mediante la Calidad o Satisfacer al cliente o Ser competitivo
Posguerra (Resto del mundo)	Producir, cuanto más mejor	Satisfacer la gran demanda de bienes causada por la guerra
Control de Calidad	Técnicas de inspección en Producción para evitar la salida de bienes defectuosos.	Satisfacer las necesidades técnicas del producto.
Aseguramiento de calidad	Sistemas y Procedimientos de la organización para evitar que se produzcan bienes defectuosos. o Satisfacer al cliente.	<ul style="list-style-type: none"> o Satisfacer al cliente. o Prevenir errores. o Reducir costes. o Ser competitivo.
Calidad Total	Teoría de la administración empresarial centrada en la permanente satisfacción de las expectativas del cliente.	<ul style="list-style-type: none"> o Satisfacer tanto al cliente externo como interno. o Ser altamente competitivo. o Mejora Continua.

TABLA 2

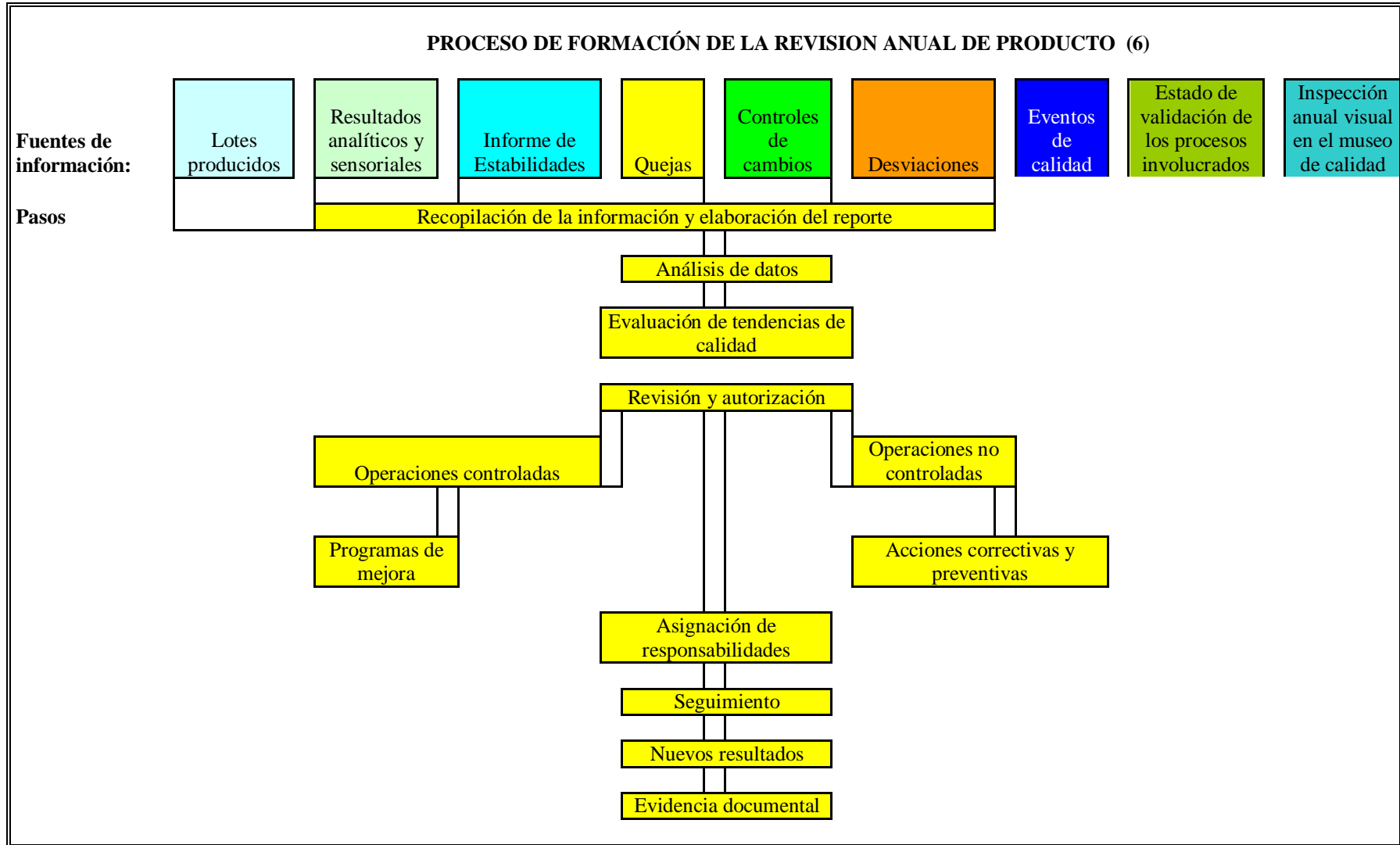


TABLA 3
REVISION DE PRODUCTOS
No más tos
2008

	Número	Sabor	Apariencia	Olor	Color	Ensayo de
No.	Lote	Miel	Jarabe color miel, transparente y libre de impurezas	Miel	Miel	Identidad
1	LM8001T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
2	LM8002T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
3	LM8003T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
4	LM8004T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
5	LM8005T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
6	LM8006T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
7	LM8007T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
8	LM8008T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
9	LM8009T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
10	LM8010T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
11	LM8032T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
12	LM8033T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
13	LM8034T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
14	LM8035T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
15	LM8036T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
16	LM8038T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
17	LM8039T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
18	LM8040T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
19	LM8041T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
20	LM8042T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
21	LM8061T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
22	LM8062T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
23	LM8063T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
24	LM8064T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
25	LM8065T	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde

TABLA 3
 REVISION DE PRODUCTOS
 No más tos
 2008

No.	Número Lote	Densidad 1.5-2.0	Viscosidad 1.25-1.50 cps	Ensayo de identidad 244.0 – 280.0 mg/ ml	Peso botella 105-115 g
1	LM8001T	1,6	1,36	263,0	110
2	LM8002T	1,7	1,36	262,0	111
3	LM8003T	1,6	1,36	260,0	109
4	LM8004T	1,7	1,36	262,0	110
5	LM8005T	1,7	1,38	261,0	111
6	LM8006T	1,6	1,36	260,0	111
7	LM8007T	1,7	1,37	261,0	110
8	LM8008T	1,7	1,37	262,0	111
9	LM8009T	1,7	1,37	263,0	110
10	LM8010T	1,7	1,37	262,0	109
11	LM8032T	1,7	1,37	263,0	110
12	LM8033T	1,7	1,36	262,0	111
13	LM8034T	1,7	1,38	260,0	109
14	LM8035T	1,7	1,38	262,0	110
15	LM8036T	1,7	1,38	261,0	111
16	LM8038T	1,7	1,38	260,0	111
17	LM8039T	1,7	1,38	261,0	110
18	LM8040T	1,7	1,38	262,0	111
19	LM8041T	1,7	1,36	263,0	110
20	LM8042T	1,6	1,36	262,0	109
21	LM8061T	1,7	1,36	263,0	110
22	LM8062T	1,7	1,36	262,0	111
23	LM8063T	1,7	1,38	260,0	109
24	LM8064T	1,6	1,36	262,0	110
25	LM8065T	1,7	1,36	261,0	111
26	LM8066T	1,6	1,38	260,0	111
27	LM8067T	1,7	1,36	261,0	110
28	LM8068T	1,7	1,38	262,0	111

29	LM8069T	1,6	1,36	263,0	110
30	LM8070T	1,7	1,38	262,0	109
31	LM8071T	1,7	1,36	263,0	110
32	LM8219T	1,7	1,36	262,0	111
33	LM8220T	1,7	1,36	260,0	109
34	LM8221T	1,7	1,36	262,0	110
35	LM8223T	1,7	1,38	261,0	111
36	LM8224T	1,7	1,36	260,0	111
37	LM8225T	1,7	1,37	261,0	110
38	LM8226T	1,7	1,37	262,0	111
39	LM8227T	1,7	1,37	263,0	110
40	LM8228T	1,7	1,37	262,0	109
41	LM8229T	1,7	1,37	263,0	110
42	LM8251T	1,7	1,36	262,0	111
43	LM8252T	1,6	1,38	260,0	109
44	LM8253T	1,7	1,38	262,0	110
45	LM8254T	1,7	1,38	261,0	111
46	LM8255T	1,7	1,38	260,0	111
47	LM8256T	1,6	1,38	261,0	110
48	LM8257T	1,7	1,38	262,0	111
49	LM8258T	1,6	1,36	263,0	110
50	LM8259T	1,7	1,36	262,0	109
51	LM8260T	1,7	1,36	263,0	110
52	LM8261T	1,6	1,36	262,0	111
53	LM8262T	1,7	1,38	260,0	109
54	LM8263T	1,7	1,36	262,0	110
55	LM8264T	1,7	1,36	261,0	111
56	LM8265T	1,7	1,38	260,0	111
57	LM8266T	1,7	1,36	261,0	110
58	LM8282T	1,7	1,38	262,0	111
59	LM8283T	1,7	1,36	263,0	110
60	LM8284T	1,7	1,38	262,0	109
61	LM8285T	1,7	1,36	263,0	110
62	LM8286T	1,7	1,36	262,0	111
63	LM8287T	1,7	1,36	260,0	109
64	LM8288T	1,7	1,36	262,0	110

65	LM8289T	1,7	1,38	261,0	111
66	LM8290T	1,6	1,36	260,0	111
67	LM8291T	1,7	1,37	261,0	110
68	LM8292T	1,7	1,37	262,0	111
69	LM8293T	1,7	1,37	263,0	110
70	LM8294T	1,6	1,37	262,0	109
71	LM8295T	1,7	1,37	263,0	110
72	LM8296T	1,6	1,36	262,0	111
73	LM8297T	1,7	1,38	260,0	109
74	LM8282T	1,7	1,38	262,0	110
75	LM8283T	1,6	1,38	261,0	111
76	LM8284T	1,7	1,38	260,0	111
77	LM8285T	1,7	1,38	261,0	110
78	LM8286T	1,7	1,38	262,0	111
79	LM8287T	1,7	1,36	263,0	110
80	LM8288T	1,7	1,36	262,0	109
81	LM8289T	1,7	1,36	263,0	110
82	LM8290T	1,7	1,36	262,0	111
83	LM8291T	1,7	1,38	260,0	109
84	LM8292T	1,7	1,36	262,0	110
85	LM8314T	1,7	1,36	261,0	111
86	LM8315T	1,7	1,38	260,0	111
87	LM8316T	1,7	1,36	261,0	110
88	LM8317T	1,7	1,38	262,0	111
89	LM8318T	1,6	1,36	263,0	110
90	LM8319T	1,7	1,38	262,0	109

TABLA 4
IV INSPECCIÓN ANUAL VISUAL

Producto: **No más tos (jarabe)**

Fecha de inspección :

16 de Enero de 2009

Inspector: Victor Mendoza

Número	Número de lote	Tamaño de presentación	País de venta	Apariencia de jarabe	Integridad del sello de seguridad	Integridad de la etiqueta	Legibilidad del lote	Contenedor Primario	Estado de la tapa y cierre	Integridad de cajilla
1	LM8001T	100 ml	México	Ha conservado sus propiedades a través el tiempo	Intacto	Ha conservado sus propiedades a través el tiempo	Legible	Ha conservado sus propiedades a través el tiempo	Ha conservado sus propiedades a través el tiempo	Ha conservado sus propiedades a través el tiempo
2	LM8010T	100 ml	México							
3	LM8042T	100 ml	México							
4	LM8070T	100 ml	México							
5	LM8228T	100 ml	México							
6	LM8259T	100 ml	México							
7	LM8284T	100 ml	México							
8	LM8294T	100 ml	México							
9	LM8288T	100 ml	México							
10	LM8319T	100 ml	México							
Comentarios	Ninguno									

No más tos Jarabe
01/08-12/08

TABLA 5
VI RESUMEN DE QUEJAS DE CONSUMIDOR
No más tos
Enero 2008 a Diciembre 2008

QUEJAS MEDICAS	Ene	Feb	Mar	Abril	Mayo	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	TOTAL
Efectos de Salud	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alergias/Sospecha de apertura/adulteración	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Quejas Médicas Total	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
QUEJAS NO MEDICAS	Ene	Feb	Mar	Abril	Mayo	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	TOTAL
Material Extraño	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Empaque	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Condición del producto	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ejecución del producto	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Quejas no médicas Total	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
TOTAL QUEJAS MEDICAS Y NO MEDICAS	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4

Empezando enero 1, 2008 y terminando diciembre 31, 2008 hubo dos quejas médicas y dos quejas no médicas (**Total= 4**) recibidas para No más tos.