



UNIVERSIDAD CATÓLICA ANDRÉS BELLO
VICERRECTORADO ACADÉMICO
DIRECCIÓN GENERAL DE LOS ESTUDIOS DE POSTGRADO
ÁREA DE INGENIERÍA
PROGRAMA DE SISTEMAS DE LA CALIDAD

TRABAJO DE GRADO DE MAESTRÍA

**SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD BASADO EN EL PRINCIPIO
DEL ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL
APLICABLE A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA EN VENEZUELA.**

Presentado por
Borges Serrano, David Emilio

Para optar al Título de
Magister en Sistemas de la Calidad

Asesor
Vázquez, Desireé
Caracas, abril de 2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA ANDRÉS BELLO
Urb. Montalbán - La Vega - Apartado 20332
Telf. (0212) 407-44-44 Fax 407-43-49
Estudios de Postgrado

ACTA DE EVALUACIÓN DE PRESENTACIÓN Y DEFENSA DE TRABAJO DE GRADO DE MAESTRÍA MAESTRÍA EN SISTEMAS DE LA CALIDAD

Nosotros, Profesores DESIREÉ VÁZQUEZ SILVA (tutor), GUSTAVO PEREDA LECUNA y CARMEN CELIS GUTIÉRREZ, designados por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ingeniería a los dieciocho días del mes de abril del año dos mil dieciocho, para conocer y evaluar en nuestra condición de jurado del Trabajo de Grado de Maestría " SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD BASADO EN EL PRINCIPIO DEL ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL APLICABLE A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN VENEZUELA ", presentado por el ciudadano Borges Serrano, David Emilio, C.I N°. 16577632, para optar al grado de Magister en Sistemas de la Calidad.

Declaramos que:

Después de haber estudiado dicho trabajo, presenciamos la exposición del mismo, a los veintitrés días del mes de mayo del año dos mil dieciocho, en la sede de los Estudios de Postgrado de la Universidad Católica Andrés Bello.

Hechas por nuestra parte, las preguntas y aclaratorias correspondientes y, una vez terminada la exposición y el ciclo de preguntas, hemos considerado formalizar el siguiente veredicto:

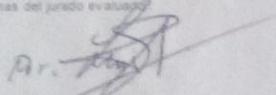
APROBADO

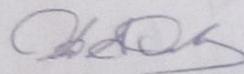
Hemos acordado calificar la presentación y defensa del Trabajo de Grado de Maestría con dieciocho (18) puntos.

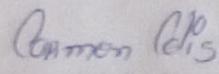
(Observaciones o declaratoria de recomendación)

En fe de lo cual, nosotros los miembros del jurado designado, firmamos la presente acta en Caracas, a los veintitrés días del mes de mayo del año dos mil dieciocho.

Nombre y firmas del jurado evaluador


Desireé Vázquez Silva
C.I.: _____


Gustavo Pereda Lecuna
C.I.: V-5966967


Carmen Celis Gutiérrez
C.I.: 16004649



Caracas 15 de abril de 2018

Señores:

Consejo de Área de Ingeniería

Estudios de Postgrado

Universidad Católica Andrés Bello (UCAB)

Presente.

- Referencia: Aprobación del Tutor

Tengo a bien dirigirme a Ustedes a fin de informarles que he leído y revisado el borrador final del Trabajo de Grado, titulado. **Sistema de Gestión de la Calidad Basado en el Principio del Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control Aplicable a la Industria Farmacéutica en Venezuela.** Presentado por: David Emilio Borges Serrano, portador de la Cédula de Identidad V-16.577.632, como parte de los requisitos para optar al Título de Magister en Sistemas de la Calidad

A partir de dicha revisión, considero que el mencionado Trabajo de Grado reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a evaluación por el distinguido jurado que tenga(n) a bien designar.

Atentamente,

MSc. Desireé Vázquez.

C. I. N° 13.136.791

DEDICATORIA

La presente investigación está dedicada a mis padres que siempre representaran en mi vida un ejemplo a seguir, a mis hermanos José y Carolina y mi compañero de vida Doanny por su apoyo constante en mis decisiones.

A Dios por ponerme siempre en el lugar correcto en el momento correcto.

A los venezolanos que estando dentro o fuera de nuestras fronteras siguen luchando por superarse y por construir un mundo mejor.

“No se sale adelante celebrando éxitos sino superando fracasos”

Orison Swett Marden

AGRADECIMIENTOS

Mi más grande agradecimiento a quienes hicieron aportes en la ejecución de esta investigación:

- A mis compañeros en la empresa quienes prestaron su apoyo en el desarrollo de este estudio en especial a las farmacéuticas Mónica Gómez y Geraldine Ramírez.
- A la profesora Desiree Vázquez por su tiempo y orientación en el desarrollo de este trabajo de grado.
- A los profesores Emmanuel López, Manuel Gaspar y Luis Ramírez por su labor como directores del programa de Sistemas de la Calidad.
- A Yoseni Martínez por su atención y vocación de trabajo.
- A los profesores de la maestría en especial a Juan Mancheño y María José Goncalves por sus aportes a mi ejercicio profesional y mi vida personal.
- A Doanny Hernández por motivarme a culminar esta meta.
- Mis amigos Marcelino De Abreu, Fátima Gómez y Jhonattan Rangel por darme su apoyo durante estos dos años en la maestría.



UNIVERSIDAD CATÓLICA ANDRÉS BELLO
VICERRECTORADO ACADÉMICO
DIRECCIÓN GENERAL DE LOS ESTUDIOS DE POSTGRADO
ÁREA DE INGENIERÍA
PROGRAMA DE SISTEMAS DE LA CALIDAD

**SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD BASADO EN LOS PRINCIPIOS
DEL ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL
APLICABLE A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA EN VENEZUELA.**

Autor: Borges, David

Asesor: Vázquez, Desireé

Fecha: abril de 2018

RESUMEN

La industria farmacéutica se refiere al grupo de empresas del sector manufacturero encargadas de la investigación, diseño, fabricación, distribución y comercialización de productos farmacéuticos destinados a la prevención, curación o mitigación de patologías. Esta investigación surgió como una necesidad de respuesta de como operacionalizar la exigencias de los entes gubernamentales en industrias farmacéuticas venezolanas, las cuales representan una de las más reguladas dentro del sector manufacturero. Estuvo enmarcado dentro de un diseño no experimental del tipo transeccional, el tipo de investigación fue de campo con un nivel proyectivo y siguiendo la línea de investigación de Sistemas de la Calidad. El alcance fue el desarrollo de un sistema de gestión de la calidad basado en los principios del análisis de riesgos y puntos críticos de control. La población estuvo delimitada como empresas farmacéuticas venezolanas y los datos de campos fueron tomados en una empresa del sector caso de estudio.

Palabras clave: Calidad, sistemas de gestión, industria farmacéutica.

ÍNDICE GENERAL

Aceptación del tutor	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Resumen	v
Índice general	vi
Lista de siglas	viii
Índice de figuras	ix
Índice de tablas	x
Introducción	1
Capítulo I. El Problema	3
Planteamiento del problema	3
Interrogantes de la investigación	9
Objetivos	9
Justificación e importancia	10
Alcance	10
Capítulo II. Marco Teórico	12
Antecedentes	13
Bases teóricas	16
Comparación entre sistemas de gestión de la calidad	25
Descripción sistema HACCP	29
Bases Contextuales	38
Bases Legales	42
Las Variables	47
Definición Nominal de las Variables	48
Definición Operacional de las Variables	48
Capítulo III. Marco Metodológico	50
Diseño de la Investigación	50
Tipo de Investigación	50
Nivel de la Investigación	51
Población y Muestra	51
Procedimiento por objetivo	52
Aspectos Éticos y Administrativos	54
Aspectos Éticos	54
Aspectos Administrativos	55
Cronograma de Actividades	56

Capítulo IV. Presentación y análisis de resultados	57
Resultados objetivo específico 3	57
Análisis de resultados objetivo específico 3	66
Resultados objetivo específico 4	67
Análisis de resultados objetivo específico 4	77
Resultados objetivo específico 5	79
Análisis de resultados objetivo específico 5	89
Capítulo V. La propuesta	92
Conclusiones y recomendaciones	
Conclusiones	126
Recomendaciones	127
Referencias bibliográficas	128
Anexos	
Anexo 1: validación instrumentos de recolección de datos	131
Anexo 2: validación de la propuesta	145
Anexo 3: tabla de datos expertos	182

Lista de siglas

APPCC: Análisis de peligros y puntos críticos de control.

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

FAO: Food and Agriculture Organization

HACCP: Hazard analysis and critical control points

ICH: International Conference of Harmonisation

INHRR: Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel

MPPS: Ministerio del Poder Popular para la Salud.

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPA: Organización Panamericana de la Salud.

OHSAS: Occupational Health and Safety Assessment.

PHVA: planear, hacer, verificar, actuar.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: representación gráfica del problema de investigación,	3
Figura 2: ciclo de vida de un medicamento.	5
Figura 3: factores críticos de competitividad de una empresa	8
Figura 4: mapa del marco teórico.	12
Figura 5: proceso racional de la toma de decisiones	18
Figura 6: determinantes del desempeño laboral.	20
Figura 7: descripción gráfica de un proceso	21
Figura 8: los procesos y el ciclo de negocio	22
Figura 9: variables de la investigación	30
Figura 10: diagrama de causa y efecto capping	59
Figura 11: diagrama de causa y efecto cracking	59
Figura 12: diagrama de causa y efecto sticking	60
Figura 13: diagrama de causa y efecto picking	60
Figura 14: diagrama de causa y efecto binding	61
Figura 15: diagrama de causa y efecto variación de peso en tabletas	61
Figura 16: diagrama de causa y efecto variación de peso en cápsulas duras	62
Figura 17: diagrama de causa y efecto crosslinking en cápsulas blandas	64
Figura 18: diagrama de causa y efecto leakers en cápsulas	65
Figura 19: diagrama de causa y efecto deformidades en cápsulas blandas	65
Figura 20: ciclo de validación	78
Figura 21: método de análisis formas farmacéuticas sólidas	83
Figura 22: estabilidad para un producto farmacéutico	85
Figura 23: pasos para el desarrollo de un producto farmacéutico	89

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: etapas de la evolución del movimiento por la calidad	17
Tabla 2: matriz de comparación de los modelos de gestión de la calidad ISO, Malcolm Baldrige y Seis Sigma	25
Tabla 3: definición nominal de las variables	48
Tabla 4: definición operacional de las variables	48
Tabla 5: Cronograma de actividades	56

INTRODUCCIÓN

Al hacer referencia a la industria farmacéutica nos referimos a las empresas del sector manufacturero encargadas de la investigación, diseño, fabricación, distribución y comercialización de productos farmacéuticos destinados a la prevención, diagnóstico, curación o mitigación de patologías que serán administrados a personas sanas o enfermas. Es por ello que distintas instituciones a nivel mundial, entre las que es importante resaltar la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO por sus siglas en inglés), regulan este sector productivo a través de pautas de carácter obligatorio mediante entes regionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPA o PAHO por sus siglas en inglés) y organismos nacionales como el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR) y el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) en el caso de Venezuela.

La evolución de los sistemas de gestión de la calidad ha pasado por diferentes etapas desde los inicios de la manufactura pero presentó su mayor evolución en la época de la industrialización en el siglo XIX, cuando se inició la etapa de la inspección, que abrió paso a la etapa del control estadístico de la calidad y posteriormente al aseguramiento de la calidad; ya en los años ochenta con el aumento de la competencia en la producción de bienes y servicios, obligó a los empresarios a replantear sus ventajas competitivas por lo que surgen finalmente la administración de la calidad total y la reestructuración de las organizaciones y mejora sistémica de procesos.

La industria farmacéutica no estuvo alejada de esta evolución, es uno de los sectores manufactureros que ha realizado grandes aportes a los sistemas de la calidad, desarrollando diversos mecanismos de control y aseguramiento que ayudaban a cumplir con las exigencias de los diferentes entes reguladores a nivel mundial. Este sector industrial de la mano con varias ramas del conocimiento como lo son la física, la química y la biología han dado grandes aportes en la forma en la que se garantiza la calidad del producto final, que al tratarse de artículos que serán utilizados para preservar o recuperar la salud de humanos, mascotas y animales destinados a la producción de alimentos, tendrá dos dimensiones fundamentales: la eficacia y la inocuidad.

Los diferentes estudios realizados por la sociología, antropología y la psicología social en el ámbito de las organizaciones, han resaltado el efecto que tienen las políticas y las empresas entendidas como sistemas sobre las personas y su desempeño que terminará

por impactar en la calidad del producto final, es por ello que en el desarrollo de todo sistema de gestión deberán considerarse procesos organizacionales como lo son la comunicación, el liderazgo y la motivación.

El presente estudio procura desarrollar un sistema de gestión de la calidad basado en el principio del análisis de riesgos y puntos críticos de control que sirva a gerentes en la industria farmacéutica en Venezuela sobre como operacionalizar las diversas exigencias de entes regulatorios ya sean internacionales o locales como es el caso del Instituto Nacional de Higiene o el Ministerio del Poder Para la Salud.

Este trabajo está enmarcado dentro de la línea de investigación de Sistemas de la Calidad y será realizado mediante el desarrollo de 5 objetivos específicos, para los cuales este documento que presenta el estudio a realizar se ha estructurado de la siguiente forma:

Capítulo I: El Problema donde se realiza una breve descripción del contexto así como de los aspectos que motivaron esta investigación y las interrogantes que dieron origen a los objetivos específicos, de igual forma se puede observar una pequeña justificación e importancia del estudio y finalmente la delimitación.

Capítulo II: Marco Teórico esta sección se inicia con una selección de antecedentes que pueden servir de guía para la investigación, luego se incluyen algunas definiciones importantes para el desarrollo del trabajo, una mayor descripción del marco contextual descrito en el problema y finalmente la definición conceptual y operacional de las variables.

Capítulo III: Marco Metodológico en él se detalla el tipo, diseño y nivel de la investigación que culmina con los aspectos éticos y administrativos necesarios para la ejecución del trabajo de grado y el cronograma de actividades.

Capítulo IV: Presentación y análisis de los resultados.

Capítulo V: La propuesta, donde se integra la información recogida durante esta investigación en un sistema de gestión de la calidad aplicable a industrias farmacéuticas venezolanas.

Finalmente se presentan las conclusiones y referencias consultadas para llevar a cabo esta investigación.

CAPÍTULO I. EL PROBLEMA

Un problema es una determinada realidad cuyas manifestaciones son insuficientes para el investigador en un momento dado, su definición presenta tres características: es un concepto limitado, es decir que puede no representar un problema para otro investigador; la situación es inadmisibles para el investigador, lo que lo lleva a intentar resolverlo o atenuarlo; es eludible, es decir, el problema que no tiene solución deja de serlo y se convierte en marco restringido para la acción. (Palella & Martins, 2012).

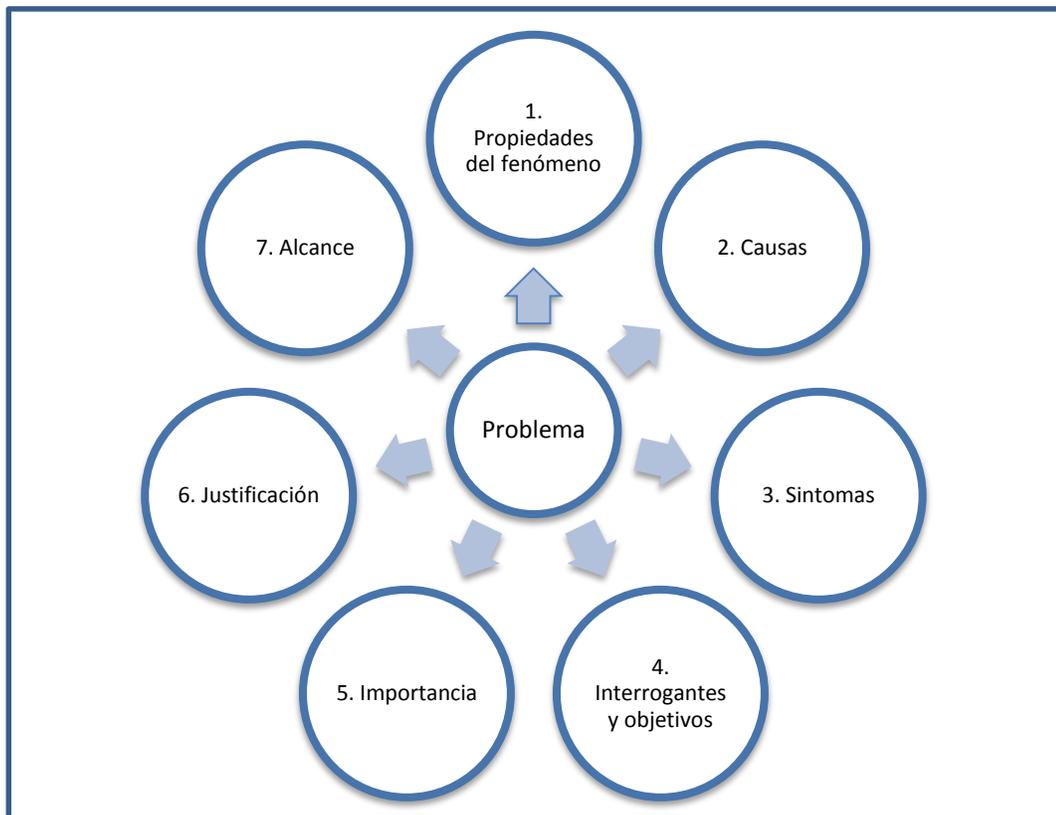


Figura 1. Representación gráfica del problema de investigación, adecuación en base a diagrama de tomado de Metodología de la Investigación Cuantitativa, (Palella & Martins, 2012)

En este capítulo se planteará el problema de investigación el objetivo general y los objetivos específicos así como la justificación, importancia y alcance de la misma.

Planteamiento del Problema

En la actualidad la industria farmacéutica es dominada por las empresas de países desarrollados, según datos de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OECD) en el año 2013, el total de ventas en los países miembros estuvo alrededor de 800 billones de dólares americanos, que representa un 20% del gasto total en salud, en los países miembros de dicha organización, siendo Estados Unidos el mayor consumidor de medicamentos per cápita. Estas cifras engloban el consumo de medicamentos que se venden con prescripción médica así como los de libre venta y los medicamentos administrados en centros asistenciales de salud. La industria farmacéutica invierte recursos significativos en investigación y desarrollo, en 2011 invirtió en ello 92 billones de dólares que representa entre 10 y 15% de las ganancias total en el sector, esto según cifras de la OECD en 2015.

La industria farmacéutica es un tipo de empresas dentro del sector manufacturero cuya misión es la fabricación de medicamentos, cosméticos y hasta alimentos para consumo en personas sanas o enfermas, para la prevención, diagnóstico, curación o mitigación de enfermedades. En otras palabras, garantizar la salud integral de las personas que en términos de la OMS "es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades". (Organización Mundial de la Salud, 2006)

Dicho esto se puede agregar entonces, que un medicamento va a tener 2 dimensiones fundamentales de calidad que son la inocuidad y la efectividad. Es aquí donde diversas organizaciones en el mundo como la OMS que tiene múltiples principios entre los cuales es importante destacar "El goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social." (Organización Mundial de la Salud, 2006) Por tanto es la OMS quien da directrices de carácter obligatorio y lineamientos específicos en referencia a la seguridad y efectividad de los medicamentos, a otras instituciones regionales como la PAO en el

caso de América y el MPPS en el caso de Venezuela. Cuando se entiende la salud como un derecho humano fundamental se explica porque las empresas del sector farmacéutico así como sus proveedores representa una de las actividades con más regulaciones a nivel mundial. El siguiente diagrama resume los pasos a seguir desde la necesidad terapéutica hasta que el medicamento llega al paciente.

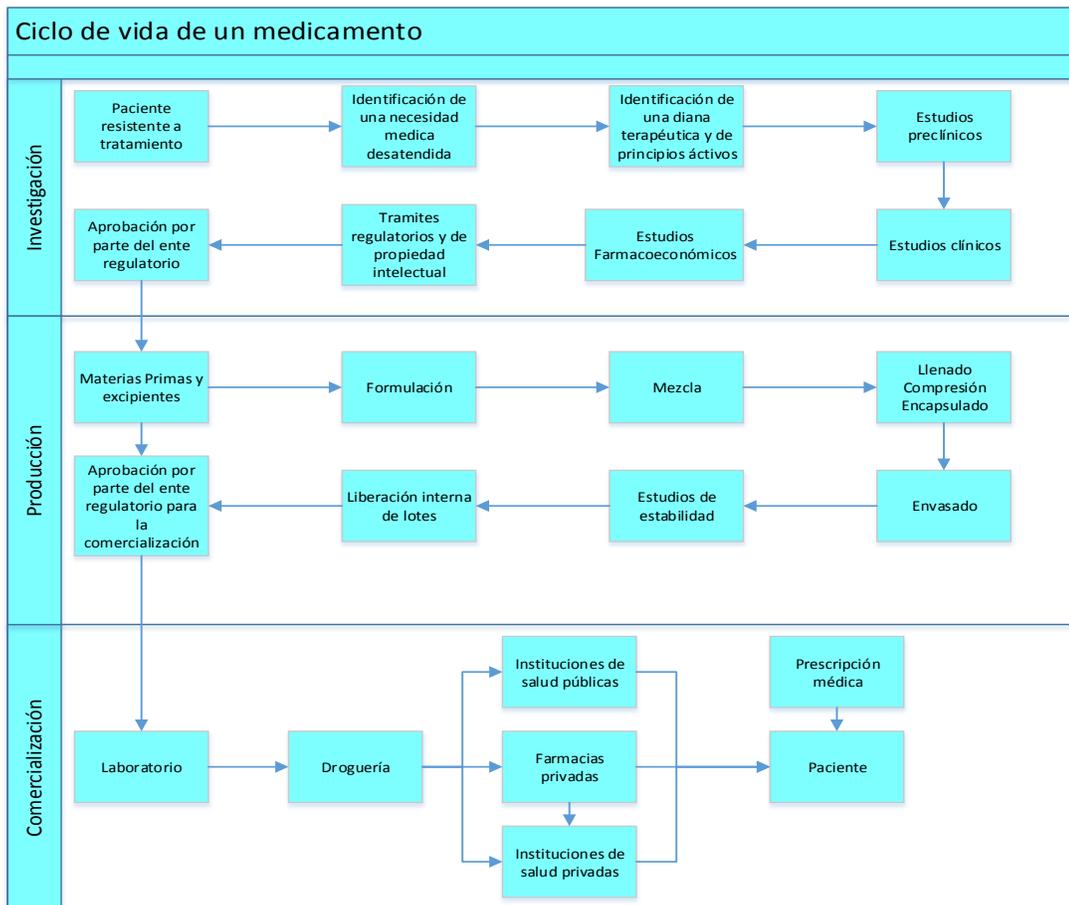


Figura 2. Ciclo de vida de un medicamento. Fuente: (Ortiz Prado, Galarza, Cornejo Leon , & Porice, 2014)

En un comité realizado entre el 10 y el 15 de diciembre de 1990 por expertos de la Organización Mundial de la Salud, se elaboró el Informe 32 que contiene Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, este Informe da directrices con

un amplio enfoque a la garantía de la calidad manteniendo sus rigurosos procedimientos pero adaptándose a las necesidades y circunstancias económicas de los países en vías de desarrollo.

Un elemento clave del enfoque del informe 32 es el Sistema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional, quien sugiere un procedimiento administrativo sencillo, que permite a países importadores obtener información acerca de la situación de registro de un producto farmacéutico en su país de origen con una declaración de que la empresa ha sido inspeccionada y opera en conformidad con los requisitos exigidos por la OMS en referencia a la Prácticas Adecuadas de Fabricación, (BPM o PAF).

Los diversos organismos internacionales, regionales o nacionales que regulan la actividad farmacéutica son bien explicativos en las mejores prácticas que deben tomarse para el diseño, manufactura, acondicionamiento, almacenamiento y distribución de productos medicamentosos garantizando así las dos dimensiones de calidad para un medicamento mencionadas anteriormente que son la efectividad, es decir, que tenga el efecto terapéutico para el que fue formulado e inocuidad que no tenga efectos nocivos en el consumidor.

Esto exige a las empresas farmacéuticas desarrollar diversas metodologías para el aseguramiento y control de la calidad de sus productos, en Venezuela estas metodologías pueden ser en algunos casos confundidas con procesos de muestreo, análisis e inspección excesiva que impacta en la eficiencia de los procesos ya sea por el costo asociado a dicha evaluación en equipos, mano de obra, medios de cultivo, reactivos y material descartable, la pérdida de productos no conformes o por los tiempos en espera de resultados que en ocasiones resultan como un cuello de botella que pueden generar desde paradas de máquinas hasta congestiónamiento de almacenes.

Por lo tanto es necesario el desarrollo de un modelo de gestión estratégica de la calidad que integre las Buenas Prácticas de Fabricación, las cuales tienen un carácter

obligatorio para las empresas del sector, con otros modelos que amplíen la información a gerentes del sector para tener mejoras en los procesos que garanticen menores niveles de no conformidades así como una eficiencia superior.

Aunque la mayoría de las industrias del sector farmacéutico en Venezuela cuentan con unidades de aseguramiento de la calidad cuyo enfoque percibe la calidad como un problema a resolver pero se ataca de forma preventiva y cuyos métodos son básicamente programas y sistemas, al siguiente nivel evolutivo que es la administración de la calidad total en donde los métodos son de planificación estratégica, con establecimiento de metas y movilización de la organización, que utiliza además un amplio menú de herramientas y cuyo enfoque percibe la calidad como una ventaja competitiva, lo cual en las condiciones actuales de Venezuela puede representar la diferencia entre continuar con las operaciones o no.

“El HACCP es un instrumento para evaluar los peligros y establecer sistemas de control que se centran en la prevención en lugar de basarse principalmente en el ensayo del producto final”. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997). Es por ello que resulta útil el desarrollo de un sistema de gestión de la calidad que aplique el análisis de riesgos y puntos críticos de control (HACCP), el cual tiene fundamentos científicos y un carácter sistemático que permite identificar peligros específicos y medidas para su control con el fin de garantizar la inocuidad de los alimentos, en términos de la FAO, por lo que habría que hacer una adecuación para la industria farmacéutica.

Para el desarrollo de un sistema de gestión de la calidad que aplique los principios del HACCP, es importante complementar con otros aspectos inherentes a la calidad de un producto, por lo que se incluye el siguiente diagrama, que nos indica a modo de resumen otros atributos que van hasta la satisfacción del cliente. Es decir, más allá del cumplimiento de especificaciones de carácter obligatorio para las empresas del sector farmacéutico que está regulado por las entidades sanitarias. En este se muestran

no solo las características del producto elaborado sino otros aspectos claves como lo son la calidad en el servicio prestado y el precio.

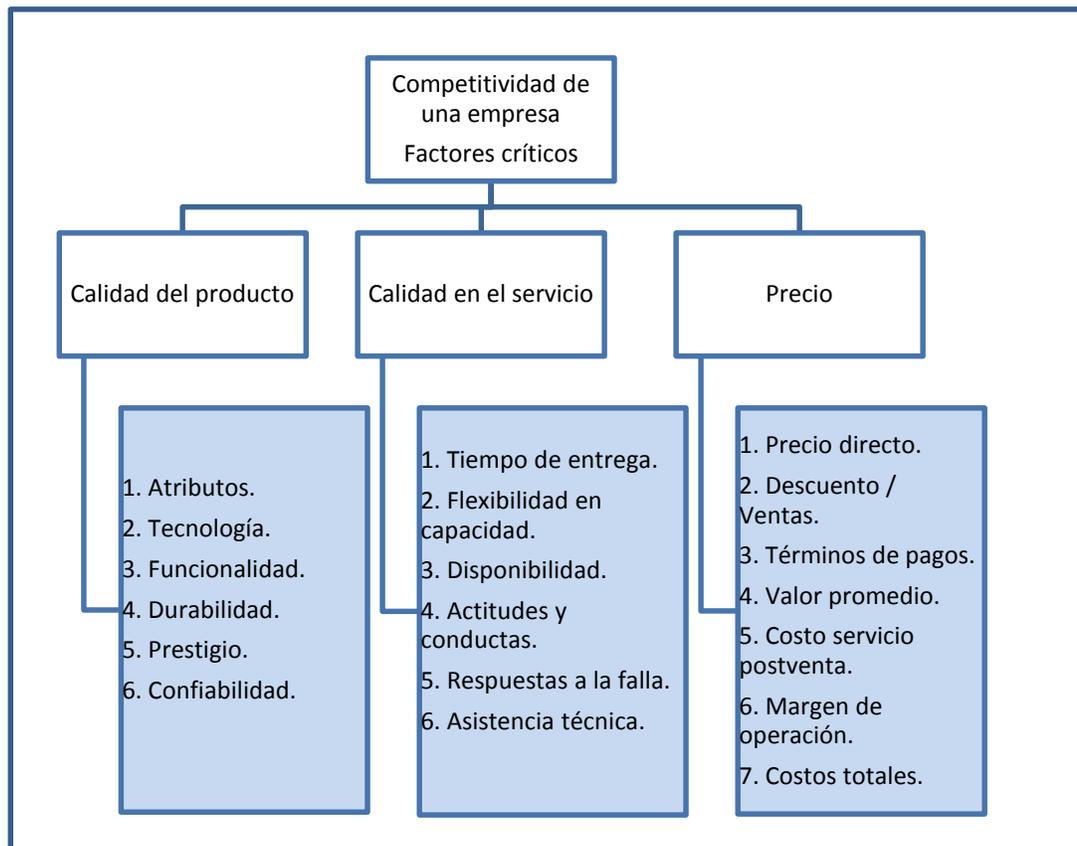


Figura 3. Factores críticos de competitividad de una empresa. (Gutiérrez Pulido, 2010).

A pesar de que existe un marco regulatorio en el mundo y en Venezuela que dicta medidas específicas sobre la calidad siempre será necesario el uso de modelos de gestión que orienten un poco más sobre como operacionalizar dichas exigencias, de tal forma. “un sistema de gestión de la calidad es el medio que las organizaciones utilizan para poner en práctica el enfoque de gestión de la calidad que la dirección ha adoptado”. (Camisón, Cruz , & González, 2006)

Interrogantes de la investigación:

- ¿Cuáles son los modelos de gestión de la calidad más aplicables a la industria Farmacéutica en Venezuela?
- ¿Cuáles son las características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control?
- ¿Cuáles son las no conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica?
- ¿Cuáles son los pasos para la validación de los sistemas en la industria farmacéutica?
- ¿Qué atributos deben tomarse en cuenta para el diseño de un producto farmacéutico?

Objetivos de la Investigación

Objetivo general.

Desarrollar un sistema de gestión de la calidad que integre los principios del Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control, las Buenas Prácticas de Manufactura y aplicable a industrias manufactureras del sector farmacéutico en Venezuela.

Objetivos específicos.

1. Describir modelos de gestión de la calidad aplicables a la industria farmacéutica venezolana.
2. Evaluar las características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control.
3. Describir las no conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica.
4. Describir la validación de los sistemas de producción en una industria farmacéutica.
5. Describir los pasos para el diseño y desarrollo de un producto farmacéutico.

Justificación

Aunque el marco regulatorio en las empresas del sector farmacéutico es bastante exigente en sus especificaciones es importante aportar un modelo que ayude a operacionalizar dichas exigencias ya que la manera en que se gestiona el control sanitario exigido por los entes regulatorios va a depender de las características de las organizaciones. Por otra parte la falta de fabricantes locales en Venezuela no solo de materias primas sino de medios y reactivos necesarios para analizar y verificar la calidad de productos farmacéuticos para consumo humano, trae como consecuencia la necesidad de mejorar los procesos para hacer un uso racional de los recursos, es acá donde entra la importancia de la implementación del análisis de riesgos y puntos críticos de control como un metodología bien explicativa para la instalación de un sistema de gestión que genere mejoras importantes en la manera de producir los medicamentos.

Importancia

La presente investigación tiene como objetivo el desarrollo de un sistema de gestión de la calidad que integre los principios del análisis de riesgos y puntos críticos de control (HACCP) con las buenas prácticas de manufactura y el ciclo planear, hacer, verificar, actuar (PHVA) aplicable a industrias del sector farmacéutico en Venezuela. Esto con la finalidad de aportar una herramienta que sirva para orientar a gerentes del sector en cómo gestionar la calidad en sus organizaciones, no solo para garantizar la efectividad e inocuidad de los medicamentos que producen sino para conseguir mejoras en los procesos que tendrán un impacto en la eficiencia.

Como ya se mencionó la situación actual en todos los sectores manufactureros del país, exige a la dirección ser más eficientes en la forma que llevan sus procesos, es acá donde cobra mayor importancia el desarrollo de un sistema de gestión de la calidad que dé más información sobre como operacionalizar las exigencias de los distintos entes reguladores y las autoridades sanitarias, que tienen un carácter obligatorio y a la vez producir mejoras que disminuyan costos y aumenten las posibilidades de mantener operaciones en Venezuela.

Alcance

Dada la complejidad de especificaciones y características particulares de cada producto fabricado en industrias del sector farmacéutico que incluye no solo productos medicamentosos con todas sus formas y vías de administración, sino también cosméticos e incluso suplementos dietéticos, el presente estudio está orientado a formas

farmacéuticas sólidas para administración oral. Comprende desde la recopilación de información sobre distintos modelos de gestión de la calidad y la identificación de las no conformidades en dichos productos, sus causas y puntos críticos de control hasta el desarrollo de un sistema de gestión basado en los principios del análisis de peligros y puntos críticos de control que será aplicable en industrias farmacéuticas venezolanas. Aunque la metodología basada en el análisis de riesgos y puntos críticos de control está enfocada en garantizar la inocuidad para el consumidor final, para fines de este estudio se excluirán otros aspectos relacionados como lo son el uso irracional de medicamentos y errores de diagnóstico. El desarrollo de esta investigación se realizó en 5 trimestres desde la identificación del problema, la entrega del proyecto y el diseño de los instrumentos hasta la recolección y tratamiento de datos y finalmente la entrega y defensa del Trabajo de Grado de Maestría.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

El marco teórico es el soporte inicial del estudio, su función es ampliar la descripción del problema ya que permite integrar la teoría con la investigación así como establecer interrelaciones. (Palella & Martins, 2012)

Para el desarrollo de este capítulo se usó el método de mapeo el cual implica elaborar un mapa conceptual y, en base a éste, profundizar en la revisión de la literatura y el desarrollo del marco teórico. (Sampieri Hernández, Fernández Collado, & Baptista Lucio, 2014)

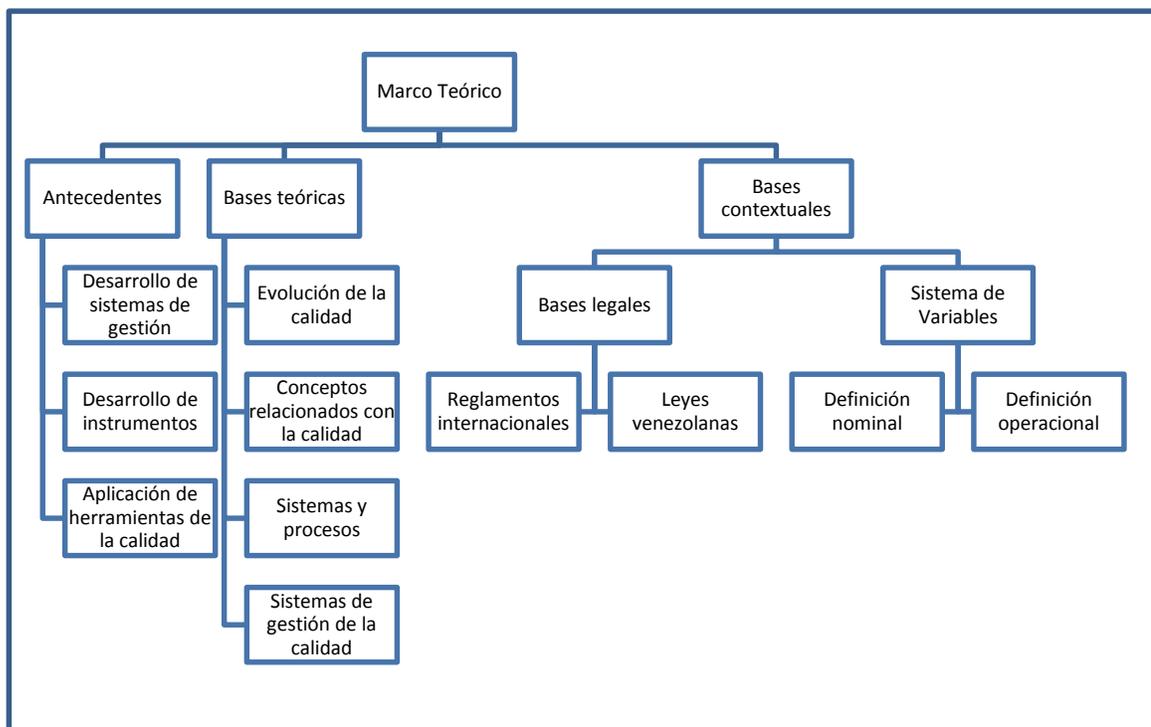


Figura 4: Mapa del marco teórico. Fuente: el investigador

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Los antecedentes del problema son hechos anteriores a la formulación del problema los cuales pueden servir para aclarar, juzgar e interpretar el problema. Estos son una síntesis conceptual de investigaciones o trabajos realizados sobre el problema

planteado con el fin de determinar el enfoque de la investigación. (Tamayo y Tamayo, 2011)

Para la selección de antecedentes para esta investigación se seleccionaron trabajos con un máximo de 10 años de haber sido presentados, orientados al desarrollo o integración de sistemas de gestión de la calidad y otros instrumentos de la calidad orientados a la industria farmacéutica o de alimentos.

Gutiérrez y otros (2010), Desarrollo de un instrumento para evaluar prerrequisitos en el sistema HACCP.

Esta investigación presenta la construcción de un instrumento de gestión de la higiene y la calidad para la realización del diagnóstico de los 7 pasos previos de higiene y trazabilidad necesarios para la implementación de un sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control en empresas del sector agroalimentario. El mismo fue construido con 78 criterios relacionados a la gestión del higiene en empresas del sector que fue sometido a un proceso de validación con diferentes expertos en el sector con la metodología conocida como sesiones Delphi y cuya confiabilidad fue calculada con el Alfa de Crombach mediante la aplicación del instrumento en 53 empresas del sector. Finalmente se determinó la validez del criterio mediante la comparación de los resultados obtenidos utilizando el instrumento desarrollado con los obtenidos por otro instrumento ya validado conocido como lo es Safety and Quality on Food. Obteniéndose el instrumento final dividido en 7 sets de preguntas desglosadas en 77 ítems. (Gutiérrez, Pastrana , & Ramírez, 2010)

Este trabajo fue seleccionado como un aporte necesario para el desarrollo de un instrumento fundamental para el desarrollo de un sistema de gestión de la calidad basado en los principios del análisis de peligros y puntos críticos de control, ya que en su ejecución se tomaron en cuenta los 7 paso previos de higiene y trazabilidad que se generan de los 7 principios del sistema HACCP los cuales representan parte importante dentro de esta investigación.

Celis (2012), Sistema integrado de gestión de la calidad e higiene y salud ocupacional para la industria farmacéutica venezolana.

Se presenta un trabajo de investigación para obtener un sistema integrado de gestión, que en términos de Camison González (2006) implica la fusión de distintos sistemas parciales pero aplicándolos de una manera más flexible y abierta, entre un sistema de gestión de la calidad y uno de higiene y salud ocupacional. La metodología estuvo enmarcada dentro de un diseño de campo, transeccional, no experimental del tipo proyectiva a un nivel descriptivo esta investigación estuvo dentro de la línea de Sistemas de la Calidad. Se diseñó el sistema integrado de gestión y fue validado en una empresa farmacéutica con la aplicación de otros instrumentos, adicionalmente se diagnosticó el nivel de madurez de la empresa caso de estudio en gestión de la calidad. (Celis, 2012)

El aporte de este trabajo tiene principalmente una función metodológica ya que el mismo estuvo enmarcado dentro de un diseño de campo cuyos datos fueron recogidos dentro de una empresa del sector farmacéutico, además a nivel proyectivo tal como el presente estudio que finalizará con la propuesta de un sistema de gestión de la calidad. De igual forma aporta una importante evidencia en la integración de sistemas de gestión de la calidad en el sector.

Guevara (2014), Desarrollo de un modelo estratégico de la calidad para el área de asuntos regulatorios en la industria farmacéutica.

El objetivo fundamental de esta investigación fue el desarrollo de un modelo estratégico de la calidad para el área de asuntos regulatorios en la industria farmacéutica delimitado en Venezuela, Centroamérica y el Caribe, este estuvo basado dentro de la línea de investigación de Gerencia Estratégica de la Calidad. Fue realizada con el método de investigación interactiva con un nivel exploratorio y descriptivo el diseño de investigación fue documental del tipo transeccional. El resultado final fue un modelo estratégico de la calidad para el área de asuntos regulatorios en la industria

farmacéutica implementado en un departamento de estructura regional cubriendo los sistemas de gestión ISO 9001:2008, ISO 27001:2013 y OSHAS 18001:2007. (Guevara López, 2014)

El aporte de este trabajo en la presente investigación es que sirve como marco de referencia para el desarrollo de un modelo de gestión de la calidad que es aplicable en industrias farmacéuticas en Venezuela y el Caribe. El mismo pone en evidencia el uso de las distintas herramientas de la calidad y su aplicación dentro de los sistemas de gestión de la calidad, lo cual es de vital importancia en el desarrollo de un modelo.

Díaz, García, Jiménez y Villanueva (2015), Inocuidad en alimentos tradicionales: el queso de Poro de Balacán como un caso de estudio.

La variabilidad de los alimentos tradicionales producidos de manera artesanal puede que sea admisible, pero el caso de la inocuidad debe estar garantizado. La ejecución de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) es fundamental para la construcción de sistemas de gestión de la inocuidad alimentaria como el Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP) e ISO-22000-Food Safety Management System. El cumplimiento de este tipo de prácticas en la producción de alimentos tradicionales en México es escaso. Para fines de ese estudio se utilizó el queso de Poro, como ejemplo de este tipo de alimentos, en ese documento se describen las condiciones y controles de su proceso de producción. Ello como el primer paso para documentar la factibilidad de implementar sistemas de gestión de la inocuidad. Esto es dado que la legislación en México permite la comercialización de este tipo de quesos si su producción cumple con controles basados en BPM. (Díaz, Garibay, Jiménez, & Villanueva, 2016)

Este trabajo de investigación fue tomado en cuenta como una guía referencial para la implementación de un sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control, que aunque el caso de estudio utilizado es la fabricación de queso en el rubro alimenticio y la investigación a desarrollar será en el rubro farmacéutico ambas pertenecen al sector

manufacturero y tienen en común la importancia de garantizar la inocuidad de los productos que fabrican para el consumidor final.

Bases Teóricas

Todo investigador debe usar conceptos para organizar sus datos y percibir las relaciones que existen entre ellos. Un concepto es una abstracción obtenida de la realidad y su finalidad es simplificar resumiendo una serie de observaciones que se pueden clasificar bajo un mismo nombre. (Tamayo, 2011)

Calidad

De las muchas acepciones que da la Real Academia Española a la palabra calidad la que más se adapta a este estudio es la que la define como *“una propiedad o conjunto de propiedades inherentes a algo, que permiten juzgar su valor”*. Sin embargo esta definición resulta insuficiente para entender la calidad en las organizaciones en la actualidad.

La calidad es inherente a los humanos ya que ha acompañado el transitar del hombre en toda su historia, se originó en las cavernas cuando buscaban alimentos, armas para su defensa y abrigo para conseguir calor, de forma tal que les permitieran sobrevivir en el ambiente que les rodeaba, con el paso del tiempo fue mejorando la calidad de su respuesta para satisfacer sus necesidades básicas, para lo que fue desarrollando prácticas encaminadas al mejoramiento continuo de sus armas y métodos de siembra, hasta desarrollar su propia tecnología, primero para trabajar la piedra y posteriormente los metales. Luego en la Edad Media los artesanos eran quienes se encargaban de manejar los bienes de producción y consumo, el diseño, desarrollo del producto y su control quedaban en manos del artesano quien se aseguraba que el producto contará con la calidad requerida. (Aldana, y otros, 2011)

Fue a mitad del siglo XVIII cuando se masificó la producción, cada pieza la fabricaban personas que seguían el diseño y cumplían con ciertas normas, acá se construyeron maquinarias y se instruyó al personal sobre como operar un sistema de producción en

serie. Sin embargo se obtenían productos defectuosos por el trabajo heterogéneo de los operarios. Empiezan a surgir mercados reconocidos por su calidad, como por ejemplo la porcelana alemana.

Llega la primera fase de la Revolución Industrial a principios del siglo XIX en el cual se impulsa la inventiva, aplicada a la producción, y se desarrolla el transporte. Con el desarrollo de telares se multiplica la cantidad y la calidad de los productos y se transportan desde Inglaterra en barcos y ferrocarriles. Simultáneamente se hace la producción de piezas siguiendo determinados parámetros y se instruyó los operarios para alcanzar un sistema de producción en serie. Desde mediados del siglo XIX hasta el inicio del siglo XX arranca la segunda etapa de la Revolución Industrial que se caracterizó por el desarrollo de la industria química, la electricidad y el petróleo también se logra el desarrollo del aeroplano, la comercialización de automóviles, el teléfono y producción de bienes de consumo masivo.

Con la finalidad de entender la amplitud del concepto de la calidad en la actualidad, a continuación, se muestra un breve repaso histórico que permite evidenciar su evolución.

Criterios considerados	Inspección	Control estadístico de la calidad	Aseguramiento de la calidad	Administración de la calidad total	Reestructuración de las organizaciones y mejora sistémica de los procesos
Fecha de inicio	1800	1930	1950	1980	1985
La calidad se ve como:	Un problema a resolver	Un problema a resolver	Un problema a resolver, pero que es atacado en forma preventiva	Una ventaja competitiva	Una ventaja competitiva y la condición para permanecer en el negocio.
Énfasis	Uniformidad del producto	Uniformidad del producto con reducción de la inspección	Todas las etapas, y la contribución de todos los grupos funcionales, especialmente diseñadores para prevenir fallas	Necesidades del cliente y el mercado	Enfoque en el cliente y en el mercado, reducción de defectos y reducción del tiempo de ciclo

Criterios considerados	Inspección	Control estadístico de la calidad	Aseguramiento de la calidad	Administración de la calidad total	Reestructuración de las organizaciones y mejora sistémica de los procesos
Fecha de inicio	1800	1930	1950	1980	1985
Métodos	Estándares y mediciones	Herramientas y metodologías estadísticas	Programas y sistemas	Planeación estratégica, establecimiento de metas y movilización de la organización para lograr mejora continua. Un amplio menú de herramientas	Planeación y gestión estratégica, la mejora continua del sistema como parte de las responsabilidades del área directiva. Amplio menú de metodologías y estrategias
Quién tiene la responsabilidad por la calidad	El departamento de inspección	Los departamentos de manufactura e ingeniería	Todos los departamentos, aunque la alta dirección sólo se involucra periféricamente en diseñar, planear y ejecutar las políticas de calidad	Todo el mundo en la organización, con la alta dirección ejerciendo un fuerte liderazgo	Todo el mundo, principalmente la gente que tiene mando es responsable de mejorar el desempeño de sus procesos. La alta dirección encabeza el esfuerzo para generar visiones compartidas, alinear esfuerzos, eliminar barreras, propiciar el aprendizaje, facultar y potenciar la labor
Orientación y Enfoque	Inspeccionar la calidad del producto terminado	Controlar la calidad	Construir la calidad	Dirigir la calidad	Orientación directa y total al cliente, al mercado y a mejorar el desempeño de los procesos.

Tabla 1: Etapas de la evolución del movimiento por la calidad (Gutiérrez, 2010)

Conceptos relacionados con la calidad.

Es necesario entender la calidad como un aspecto transversal a toda la organización y que es un factor fundamental en empresas en todos los sectores de producción de bienes y servicios para sobrevivir en un mundo cada vez más competitivo.

En los modelos más recientes de sistemas de gestión no solo de la calidad sino de riesgos o incluso impacto ambiental se hace un importante énfasis en el talento humano

como uno de los pilares fundamentales en la producción de bienes y prestación de servicios con calidad.

Para entender el impacto del recurso humano en la calidad es importante entender también el impacto de la organización en el individuo, es por ello que se incluye a continuación el concepto de **cultura organizacional** propuesto por Edgard Schein: *“Un patrón de premisas básicas inventadas, descubiertas o desarrolladas por un determinado grupo conforme aprende a enfrentar los problemas de adaptación externa e integración interna que ha funcionado lo bastante bien para considerarlo válido y, por tanto, para transmitirlo a los nuevos miembros como la forma correcta de percibir, pensar y sentir esos problemas.”* (Ivancevich, Konopaske, & Matteson, 2006).

Para entender mejor el impacto de la cultura en la calidad se hace a continuación una breve definición de los 3 procesos organizacionales que tienen una importante influencia dentro de este estudio que son: toma de decisiones, comunicación y liderazgo:

La toma de decisiones representa una actividad constante en todo tipo de organizaciones, ya sean del tipo no programadas que responden a la solución de un problema nuevo e inestructurado o programadas usadas en situaciones repetitivas y de rutina, desde el punto de vista organizacional una decisión más que un fin representa un medio, es decir, son los mecanismos por medio de los cuales se pretende lograr un estado deseado, en otras palabras son la respuesta a un problema. El siguiente diagrama resume los pasos a seguir para la toma de decisiones aunque está enfocado a decisiones programadas es completamente aplicable a las programadas.

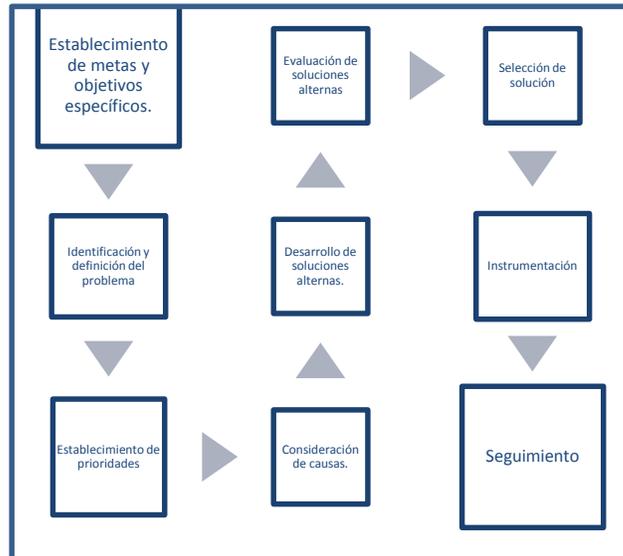


Figura 5: Proceso racional de la toma de decisiones. Adaptación por el autor a Ivancevich, 2006.

La comunicación, es el proceso de transmisión de información y conocimiento de una persona o grupo a otro mediante símbolos comunes. (Ivancevich, Konopaske, & Matteson, 2006). Dentro de un grupo u organización la comunicación va a tener básicamente 4 funciones: control, motivación, expresión emocional e información. (Robbins & Judge, 2009).

- **Control:** como ya se sabe en las organizaciones existen jerarquías de autoridad y lineamientos formales, los cuales dictaminan la manera en la que deben comportarse los empleados de forma tal que la comunicación toma un elemento de control.
- **Motivación:** la comunicación es un impulsor de la motivación ya que sirve para aclarar a los empleados lo que se hace, que tan bien se hace y lo que debe hacerse para mejorar el desempeño.
- **Expresión emocional:** para muchas personas el trabajo es la principal fuente de interacción social, por lo tanto la comunicación brinda un canal para la expresión de sentimientos y emociones y para satisfacer las necesidades sociales.

- Información: está relacionada con su rol para facilitar la toma de decisiones, ya que la comunicación transmite los datos que podrán ser usados para evaluar e identificar las alternativas de selección.

Liderazgo se define como la aptitud para influir en una o más personas hacia el logro de una misión o el establecimiento de metas, las organizaciones en la actualidad requieren liderazgos fuertes para mantener una eficacia óptima, en este mundo dinámico actual son necesarios líderes que desafíen el statu quo, para crear visiones del futuro e inspirar a los miembros de las organizaciones en el logro de dicha visión. (Robbins & Judge, 2009).

Otro aspecto importante dentro del comportamiento organizacional pero que tiene un impacto individual es la motivación que a su vez está relacionado con el diseño del puesto de trabajo, la siguiente figura resume los aspectos que forman parte del desempeño laboral.

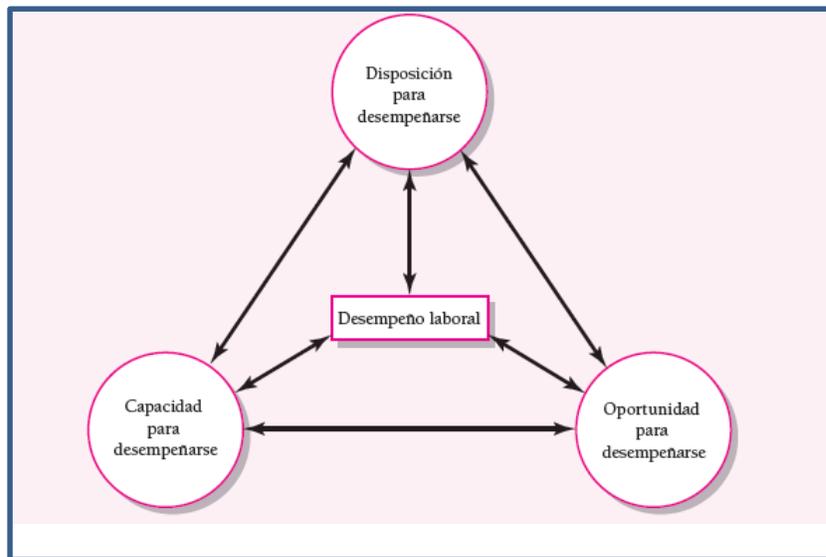


Figura 6: Determinantes del desempeño laboral. Fuente: Ivancevich Comportamiento Organizacional, 2006.

Tal como se aprecia el desempeño laboral puede verse en función de las siguientes variables:

1. Capacidad para desempeñarse, la cual está relacionada con habilidades conocimientos y experiencias que un individuo posee para poder ejecutar una tarea.
2. Oportunidad para desempeñarse, que son las condiciones presentes en la organización que pueden facilitar o complicar la ejecución de la tarea.
3. Disposición para desempeñarse, que tiene con ver con la voluntad y disposición que tiene alguien para lograr el desempeño esperado. (Ivancevich, Konopaske, & Matteson, 2006)

Dicho todo esto se puede definir la **motivación** como los procesos que inciden en la intensidad, dirección y persistencia del esfuerzo que realiza un individuo en la consecución de un objetivo.

Utilizando el concepto de calidad incorporado por Phil Crosby, “Calidad es hacer las cosas bien a la primera vez” entran en juego otros aspectos significativos en la generación de productos con calidad, los cuales se mencionan a continuación.

Productividad, según Gutiérrez en 2010, esta tiene que ver con los resultados obtenidos en un proceso o sistema por lo tanto cuando se habla de incrementar la productividad no es otra cosa que lograr mejores resultados y considerando los recursos utilizados para lograrlos. Matemáticamente la productividad se mide por el cociente que forman los resultados logrados entre los recursos utilizados. Los resultados pueden ser expresados como unidades producidas, clientes atendidos, etc, mientras que los recursos utilizados están dados por los materiales utilizados, número de trabajadores, horas en máquina, etc. La productividad a su vez tiene dos componentes:

- Eficiencia que es la relación entre el resultado alcanzado y los recursos utilizados.
- Eficacia que implica el grado en el que se realizan las actividades planeadas y se alcanzan los resultados planeados.

Proceso, es un conjunto de actividades interrelacionadas o interactuantes entre sí que transforman elementos de entrada o insumos en resultados. Los procesos son quizás los elementos más importantes a considerar en la gestión en organizaciones enfocadas hacia la innovación. Otra definición de proceso es la articulación de diferentes tareas que se realizan en las organizaciones de acuerdo con el direccionamiento estratégico, cuyo fin es contar con clientes satisfechos. (Gutiérrez Pulido, 2010)

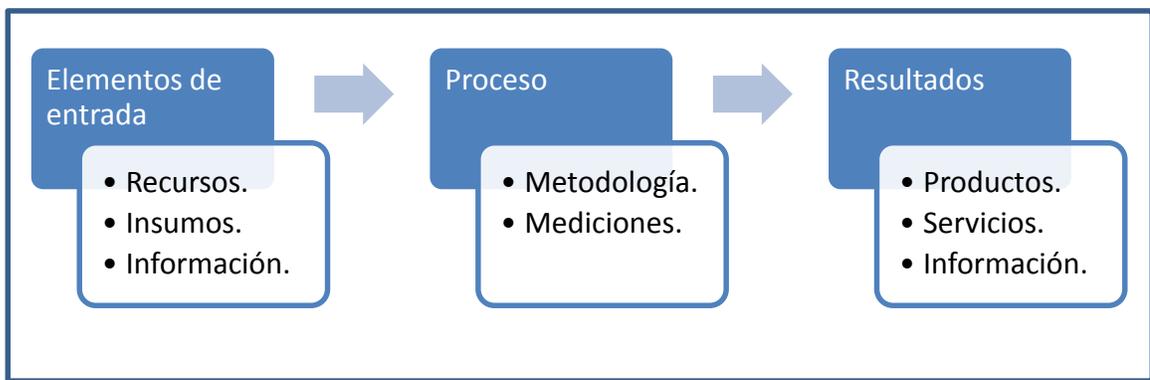


Figura 7: descripción gráfica de un proceso, el autor (2016).

Dicho esto podemos resumir que un proceso es la organización de personas, métodos y máquinas tecnología dentro de una serie de actividades necesarias para transformar materiales o información en su resultado final específico. (Aldana y otros, 2011).

Entonces, podemos definir finalmente un sistema como un conjunto de procesos interrelacionados entre sí que transforman elementos de entrada en resultados, la norma ISO 9001:2008 resalta la importancia del enfoque sistémico ya que identificar, entender y gestionar los procesos interrelacionados como un sistema contribuye a la eficacia y eficiencia de una empresa en el logro de sus objetivos (Gutiérrez, 2010)

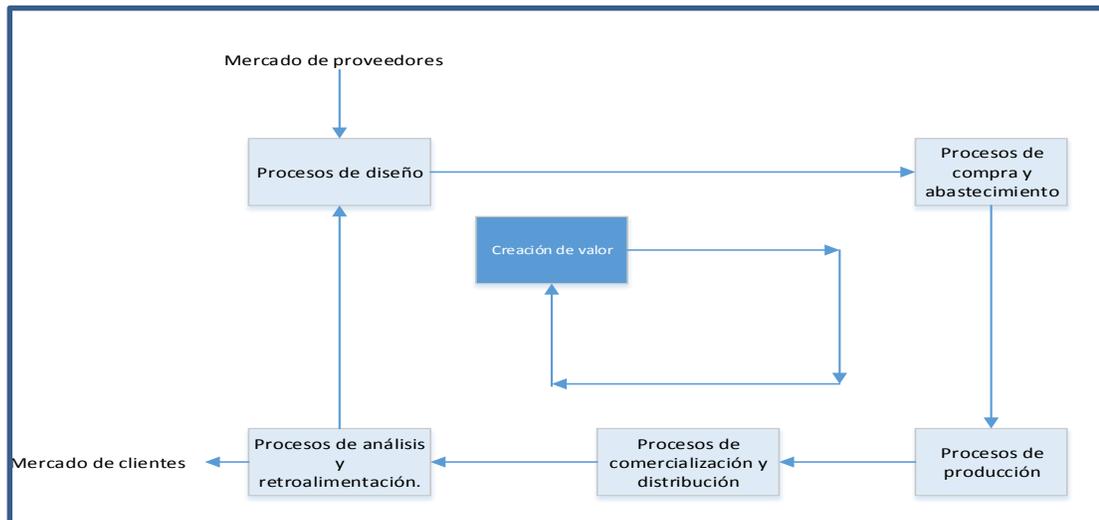


Figura 8: Los procesos y el ciclo de negocio (Gutiérrez, 2010)

Un **sistema de gestión de la calidad (SGC)**, en términos de la norma ISO-9000:2005 es aquella parte del sistema de gestión de la organización enfocada en el logro de resultados, pero en relación con los objetivos de la calidad, para satisfacer las necesidades, las expectativas y los requisitos de las partes interesadas. Los objetivos de la calidad deben servir para complementar los objetivos organizacionales, las diferentes partes del sistema de gestión en una organización pueden integrarse dentro del sistema de gestión de la calidad a través de la utilización de elementos comunes dentro de un sistema de gestión único. Esto facilita la planificación, asignación de recursos el establecimiento de objetivos y la medición de la eficacia global de la organización.

En ese mismo orden de ideas debemos resaltar que un modelo de gestión de la calidad es un marco que sirve para dar guía y consejo sobre cómo operativizar y poner en práctica los principios, las prácticas, los métodos de control, gestión y mejora de la calidad, desde un determinado enfoque. Dan asistencia en la identificación de los elementos que un sistema de gestión de la calidad debe abarcar, en que principios deben inspirar su diseño y como ponerlo en práctica así como las directrices para implantarlo y actualizarlo. (Camisón, Cruz , & González, 2006).

A continuación se resume en esta matriz las características en referencia a los principios de 3 modelos de gestión de la calidad: ISO, Malcolm Baldrige y 6 Sigma.

Indicador	ISO	Malcolm Baldrige	6 Sigma
Enfoque al cliente	La alta dirección debe demostrar liderazgo y compromiso con respecto al enfoque al cliente asegurando que se determinan, entienden y cumplen regularmente los requisitos del cliente, los legales y reglamentarios aplicables. (ISO/TC 176, 2015)	La categoría enfoque en el cliente y el mercado examina cómo la organización determina los requerimientos, las necesidades, las expectativas y las preferencias de los clientes y de los mercados. (Camisón, Cruz , & González, 2006)	Una característica clave de Seis Sigma es buscar que todos los procesos cumplan con los requerimientos del cliente en cantidad, calidad, tiempo y servicio) y que los niveles de desempeño a lo largo y ancho de la organización tiendan al nivel de calidad Seis Sigma. (Gutiérrez Pulido, 2010).
Liderazgo	La alta dirección debe demostrar liderazgo y compromiso con respecto al sistema de gestión de la calidad: asumiendo la responsabilidad de rendir cuentas con relación a la eficacia del sistema de gestión de la calidad. Asegurándose de que se establezcan la política de la calidad y los objetivos de la calidad para el sistema de gestión de la calidad y que sean compatibles con el contexto y la dirección estratégica. De igual forma velar por el cumplimiento de los 7	Examina cómo los directivos guían y sostienen la organización. Se examinan también el gobierno de la organización y la manera como atiende sus responsabilidades éticas, legales y con la comunidad. (Evans & Lindsay, 2008)	Seis Sigma es un programa gerencial que implica un cambio en la forma de operar y tomar decisiones. Por ello, la estrategia debe comprenderse y apoyarse desde los niveles altos de la dirección de la organización, empezando por su máximo líder. Es por ello que para Seis Sigma se considera un principio el liderazgo comprometido de arriba hacia abajo. (Gutiérrez Pulido, 2010)

Indicador	ISO	Malcolm Baldrige	6 Sigma
	principios descritos en la norma. (ISO/TC 176, 2015)		
Compro_ miso de las personas	El personal, a todos los niveles, es la esencia de una organización, y su total compromiso posibilita que sus habilidades se usen para el beneficio de la organización. De aquí se deriva además de hacer un planteamiento filosófico en el sentido de que la organización, está formada por seres humanos, este principio reconoce la importancia de buscar personas se comprometan con los proyectos de la empresa. Es evidente que esto será posible en la medida en la que la gente, desde el ámbito de su responsabilidad, se involucre y se comprometa con el reto de mejorar la organización. (Gutiérrez Pulido, 2010)	Para el sistema Malcolm Baldrige se estudia la forma en que los sistemas de trabajo, el aprendizaje y motivación de los empleados les permiten desarrollar y aprovechar su potencial en el alcance de los objetivos y los planes de acción de la organización. También los esfuerzos de la organización por construir un clima de apoyo a los empleados que den lugar a la excelencia en el desempeño y al crecimiento personal impactando toda la organización. (Evans & Lindsay, 2008)	El programa Seis Sigma se apoya en entrenamiento para todos sobre la metodología DMAMC (definir, medir, analizar, mejorar y controlar) y sus herramientas relacionadas. Por lo General, la capacitación se da sobre la base de un proyecto que se desarrolla de manera paralela al entrenamiento, lo que le da un soporte práctico. (Gutiérrez Pulido, 2010)
Enfoque a procesos	Dentro del grupo de normas ISO es obligatorio el uso del enfoque en procesos con el propósito de mejorar la eficacia y eficiencia de la organización para lograr los objetivos definidos. Proporcionando entre otras las siguientes ventajas: Capacidad	Se analizan los aspectos clave de la administración de los procesos de la organización, que incluyen procesos clave de productos y servicios a fin de crear valor para el cliente y la organización,	El sistema Seis Sigma sostiene que hay que revisar críticamente los procesos de la empresa de forma tal de satisfacer las necesidades y expectativas del cliente para lo cual se debe establecer prioridades y trabajar para desarrollar

Indicador	ISO	Malcolm Baldrige	6 Sigma
	<p>para centrar los esfuerzos en la eficacia y eficiencia de los procesos.</p> <p>Proporciona confianza a los clientes y otras partes interesadas, respecto al desempeño coherente de la organización.</p> <p>Da oportunidades para enfocar y priorizar las iniciativas de mejora</p> <p>Estimula la participación del personal y la clarificación de sus responsabilidades. (ISO/TC 176, 2003)</p>	<p>así como los procesos clave de apoyo que involucran a todas las unidades de trabajo. (Evans & Lindsay, 2008)</p>	<p>nuevos conceptos, procesos, productos y servicios. (Gutiérrez Pulido, 2010)</p>
Mejora	<p>En referencia a la mejora en las generalidades del punto 10 de la norma ISO 9001:2015 se indica que la organización debe determinar y seleccionar las oportunidades de mejora e implementar cualquier acción para cumplir con los requisitos del cliente y aumentar su satisfacción. Para ello debe mejorar los productos y servicios así como considerar necesidades o expectativas futuras. Corregir, prevenir o reducir los efectos no deseados y mejorar el desempeño y la eficacia del sistema de gestión</p>	<p>Para Malcolm Baldrige la mejora puede evidenciarse bajo el criterio “Resultados del negocio” en el que se estudia el desempeño y la mejora de la organización en las áreas clave de negocios: resultados de productos y servicios, satisfacción del cliente, desempeño financiero y en el mercado, resultados de recursos humanos, desempeño operativo y liderazgo y responsabilidad social. (Evans & Lindsay, 2008)</p>	<p>El objetivo es proponer e implementar soluciones que atiendan las causas raíz y asegurarse de que se corrija o reduzca el problema. Se recomienda generar varias alternativas de solución que atiendan las diversas causas, apoyándose en alguna de las herramientas de la calidad como: lluvia de ideas, técnicas de creatividad, hojas de verificación, diseño de experimentos, poka-yoke, etc. La clave es pensar en soluciones que ataquen la</p>

Indicador	ISO	Malcolm Baldrige	6 Sigma
	de la calidad. (ISO/TC 176, 2015)		fuente del problema y no el efecto. (Gutiérrez Pulido, 2010)
Toma de decisiones basada en la evidencia	Para dar cumplimiento a este principio la Norma ISO 9001:2015 da instrucciones en su punto 9.5 sobre la generación de información documentada haciendo referencia a su creación, actualización y control. Adicionalmente en el punto 7.1.6 se indica que la organización debe determinar los conocimientos necesarios para la operación de sus procesos y para lograr la conformidad de los productos y servicios. Estos conocimientos deben mantenerse a disposición en la medida que sea necesario. (ISO/TC 176, 2015)	En el sistema Malcolm Baldrige se evidencia la presencia de este principio en el criterio “administración de la medición, análisis y conocimiento” en el que se examina la forma en que la organización selecciona, recopila, analiza, administra y mejora sus datos, información y activos de conocimiento, y cómo revisa su desempeño. (Evans & Lindsay, 2008)	En el sistema Seis Sigma se evidencia la toma de decisiones basada en la evidencia en su principio de dirección con datos en el que indican que las mejoras en calidad no pueden implementarse al azar; por el contrario, se debe asignar el apoyo a los proyectos cuando a través de datos es posible demostrar que con la ejecución del proyecto el cliente percibirá la diferencia. Los datos y el pensamiento estadístico orientan los esfuerzos en la estrategia Seis Sigma, pues gracias a ellos se identifican las variables críticas de la calidad y los procesos o áreas a mejorar. (Gutiérrez Pulido, 2010)
Gestión de las relaciones	Dentro del apartado 4 en el que se hace referencia al contexto de la organización, más específicamente en el punto 4.2 se exige que la organización debe comprender las necesidades y expectativas de	Aunque en los criterios en Malcolm Baldrige no se identifica detalladamente la gestión de las relaciones en el prefacio que hace referencia al perfil de la organización	En el principio de comunicación se evidencia como en Seis Sigma da importancia a gestionar las relaciones dado que se fundamentan en un programa intenso de

Indicador	ISO	Malcolm Baldrige	6 Sigma
	<p>las partes interesadas informando que la misma debe determinar: quienes con las partes interesadas que son pertinentes al sistema de gestión de la calidad; los requisitos pertinentes de estas partes interesadas para el sistema de gestión de la calidad. La organización debe realizar seguimiento y revisión de la información sobre estas partes interesadas y sus requisitos pertinentes. (ISO/TC 176, 2015)</p>	<p>(entorno, relaciones y desafíos) indica que el perfil específico de cada organización establece el contexto para el modo en que opera. El entorno, las relaciones de trabajo clave y los desafíos estratégicos sirven de guía al sistema de gestión del desempeño organizativo. (Camisón, Cruz , & González, 2006)</p>	<p>comunicación que genera comprensión, apoyo y compromiso, tanto en el interior de la organización como en el exterior (proveedores y socios estratégicos). Esto con el fin de afianzar en toda la empresa esta nueva filosofía, partiendo de explicar qué es Seis Sigma y por qué es necesario trabajar por ella. (Gutiérrez Pulido, 2010)</p>

Tabla 2. Matriz de comparación de los modelos de gestión de la calidad ISO, Malcolm Baldrige y 6 Sigma.

Para fines de esta investigación en cuanto a modelos de gestión de la calidad se hará especial énfasis en el **Sistema HACCP**, derivado de las siglas en inglés Hazard Analysis and Critical Control Point o Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control. Este está basado en las Guías del Codex Alimentarius desarrolladas con la participación de la FAO y la OMS y las normas BRC e ISO 22000. En esta norma se obliga a empresas del sector agroalimentario a identificar cualquier aspecto dentro de su actividad que sea determinante para garantizar la higiene de los alimentos, y a velar porque se definan, se pongan en práctica, se cumplan y se actualicen sistemas eficaces de control. El sistema HACCP es un método de prevención para combatir ETA´s mejor conocidas como enfermedades transmitidas por los alimentos, mediante la identificación de peligros durante su producción y preparación, la evaluación de riesgos y el establecimiento de condiciones que garantizan la eficacia en los controles. (Camisón, Cruz , & González, 2006).

HACCP es un sistema de gestión desarrollado en la década de los sesentas para garantizar la seguridad de los alimentos en vuelos espaciales, pero no fue hasta 1986 cuando la Academia Nacional de las Ciencias apoya y promulga la implementación de HACCP. Desde esta fecha el sistema se adapta bajo organismos mundiales como la Organización de Agricultura y de Alimentos y La Organización Mundial de la Salud. Con lo cual en 1986 nacen los criterios, bajo las cuales se rige el sistema, se precisan los conceptos, las características, los métodos y los principios para la gestión de la inocuidad de los alimentos. Como se mencionó, desde 1960 hasta la actualidad, existen datos, avances e información sobre el sistema HACCP, estos guían e intentan integrar los procesos para planificar, captar, dinamizar, organizar y administrar recursos y talentos, dentro de los límites de tiempo y costos según el propósito de cada organización. (Moreno Guavita, 2012)

El sistema de HACCP se puede estructurar mediante los siete principios que se mencionan a continuación:

1. Desarrollar un análisis de riesgos.
2. Determinar los puntos críticos de control.
3. Establecer límites críticos.
4. Implantar procedimientos de control.
5. Establecer un sistema de acción correctiva.
6. Implantar procedimientos de verificación.
7. Implantar por procedimientos y evidencia mediante registros.

Para dar respuesta los principios del HACCP, se deben cumplir una secuencia de 12 pasos, los cuales se detallan a continuación.

1. Formación de un equipo de HACCP

La organización deberá asegurar que se disponga de conocimientos y competencia específicos para los productos que permitan formular un plan de HACCP eficaz. Para

lograrlo, lo ideal es crear un equipo multidisciplinario. Cuando no se disponga de servicios de este tipo en la empresa, deberá recabarse asesoramiento técnico de otras fuentes e identificarse el ámbito de aplicación del plan del Sistema de HACCP. Dicho ámbito de aplicación determinará qué segmento de la cadena alimentaria está involucrado y qué categorías generales de peligros han de abordarse. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997)

2. Descripción del producto

Deberá formularse una descripción completa del producto que incluya información pertinente sobre su inocuidad, por ejemplo: composición, estructura física y química, tratamientos estáticos para la destrucción de los microbios, envasado, durabilidad, condiciones de almacenamiento y sistema de distribución. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997)

3. Determinación del uso al que ha de destinarse

El uso al que ha de destinarse deberá basarse en los usos previstos del producto por parte del consumidor final. En algunos casos, por ejemplo, en la alimentación en instituciones, habrá que tener en cuenta si se trata de grupos vulnerables de la población. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997).

4. Elaboración de un diagrama de flujo

El equipo de HACCP deberá elaborar el diagrama de flujo que debe cubrir todas las fases de la operación. Cuando el sistema de HACCP se esté aplicando a una determinada operación, deberán tenerse en cuenta las fases anteriores y posteriores a dicha operación. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997). Los diagramas de flujo deben incluir, lo siguiente:

- La secuencia e interacción de todas las etapas de la operación

- Los procesos contratados externamente y el trabajo subcontratado.
- Dónde se incorporan al flujo las materias primas, los ingredientes y los productos intermedios.
- Dónde se reprocessa y se hace el reciclado
- Dónde salen o se eliminan los productos finales, los productos intermedios, los subproductos y los desechos. (ISO/TC 34, Productos Alimenticios , 2005).

5. Confirmación *in situ* del diagrama de flujo

El equipo de HACCP deberá cotejar el diagrama de flujo con la operación de elaboración en todas sus etapas y momentos y enmendarlo cuando difiera de las actividades ejecutadas.

6. Enumeración de todos los posibles riesgos relacionados con cada fase, ejecución de un análisis de peligros, y estudio de las medidas para controlar los peligros identificados.

Enumerar todos los peligros que puede razonablemente preverse que se producirán en cada fase, desde la producción primaria, la elaboración, la fabricación y la distribución hasta el punto de consumo. Posteriormente deberá llevar a cabo un análisis de peligros para identificar, en relación con el plan de HACCP, cuáles son los peligros cuya eliminación o reducción a niveles aceptables resulta indispensable para producir alimentos inocuos. Al finalizar el análisis de peligros, deberán incluirse, si es sea posible, los siguientes factores:

- La probabilidad de que surjan peligros y la gravedad de sus efectos perjudiciales para la salud.
- La evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la presencia de peligros.
- La supervivencia o proliferación de los microorganismos involucrados.
- La producción o persistencia de toxinas, sustancias químicas o agentes físicos en los alimentos.

- Las condiciones que pueden originar lo anterior.

El equipo tendrá entonces que determinar qué medidas de control, si las hay, pueden aplicarse en relación con cada peligro identificado. En algunos casos es necesario aplicar más de una medida para controlar un peligro o peligros específicos, y que con una determinada medida se pueda controlar más de un peligro. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997).

7. Determinación de los puntos críticos de control (PCC)

Es posible que haya más de un punto crítico de control al que se aplican medidas de control para hacer frente a un peligro específico. La determinación de un PCC en el sistema de HACCP se puede facilitar mediante la aplicación de un árbol de decisiones, en el que se indique un enfoque de razonamiento lógico. El árbol de decisiones deberá aplicarse de forma flexible, considerando si la operación se refiere a la producción, el sacrificio, la elaboración, el almacenamiento, la distribución u otro fin, y deberá utilizarse con carácter orientativo en la determinación de los PCC. Se recomienda que se imparta capacitación en la aplicación del árbol de decisiones.

Si se identifica un peligro en una fase en la que el control es necesario para mantener la inocuidad, y no existe ninguna medida de control que pueda adoptarse en esa fase o en cualquier otra, el producto o el proceso deberán tomarse medidas para modificar en esa fase, o en cualquier fase anterior o posterior que permita incluir una medida de control. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997).

8. Establecimiento de límites críticos para cada Punto Crítico de Control

Para cada punto crítico de control, deberán especificarse y validarse, siempre que sea posible, límites críticos. En determinados casos, para una determinada fase, se elaborará más de un límite crítico. Entre los criterios aplicados suelen figurar las mediciones de temperatura, tiempo, nivel de humedad, pH, AW y cloro disponible, así

como parámetros sensoriales como el aspecto y la textura. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997).

- Los límites críticos deben ser medibles.
- Deben documentarse los motivos para la elección de los límites críticos.
- Los límites críticos basados en datos subjetivos (tales como la inspección visual del producto, procesos, manipulación, etc.) deben apoyarse mediante instrucciones o especificaciones y/o educación y formación. (ISO/TC 34, Productos Alimenticios , 2005).

9. Establecimiento de un sistema de vigilancia para cada PCC

La vigilancia es la medición programada de un PCC en relación con sus límites críticos. Mediante los procedimientos de vigilancia deberá poderse detectar una pérdida de control en un PCC. Lo ideal es que la vigilancia proporcione esta información a tiempo de forma tal de hacer correcciones que permitan asegurar el control del proceso para impedir que se infrinjan los límites críticos. Cuando sea posible, los procesos deberán corregirse cuando los resultados de la vigilancia indiquen una tendencia a la pérdida de control en un PCC, y las correcciones deberán hacerse antes de que ocurra una desviación.

Los datos obtenidos gracias a la vigilancia deberán ser evaluados por una persona o grupo de personas designadas que tengan los conocimientos y la competencia necesarios para aplicar medidas correctivas, cuando sea necesario. Si la vigilancia no es continua, su frecuencia deberá ser suficientes para garantizar que el PCC esté controlado. La mayoría de los procedimientos de vigilancia de los PCC deberán efectuarse con rapidez porque se referirán a procesos continuos y no habrá tiempo para ensayos analíticos prolongados. Con frecuencia se prefieren las mediciones físicas y químicas a los ensayos microbiológicos. Todos los registros y documentos relacionados con la vigilancia de los PCC deberán ser firmados por la persona o personas que efectúan la vigilancia, junto con el funcionario o funcionarios de la

empresa encargados de la revisión. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997).

El sistema de seguimiento debe constar de los procedimientos, instrucciones y registros pertinentes que incluyan lo siguiente:

- Mediciones u observaciones que proporcionan resultados dentro de un plazo adecuado.
- Equipos de seguimiento utilizados.
- Métodos de calibración aplicables.
- Frecuencia del seguimiento;
- Responsabilidad y autoridad relativa al seguimiento y evaluación de los resultados del seguimiento.
- Los requisitos y métodos en materia de registro.

10. Establecimiento de medidas correctivas

Con la finalidad de hacer frente a posibles desviaciones, deberán formularse medidas correctivas específicas para cada PCC del sistema de HACCP. Estas medidas deberán asegurar que el PCC vuelva a estar controlado. Las medidas adoptadas deberán incluir también un sistema adecuado de eliminación del producto afectado. Los procedimientos relativos a las desviaciones y la eliminación de los productos deberán documentarse en los registros de HACCP.

Las acciones deben asegurar que se identifica la causa de la no conformidad, que el parámetro o los parámetros controlados en el PCC se ponen de nuevo bajo control y que se previene que vuelva a ocurrir. Deben establecerse y mantenerse procedimientos documentados para la correcta manipulación de los productos potencialmente no inocuos para asegurarse de que estos no sean liberados hasta que hayan sido evaluados. (ISO/TC 34, Productos Alimenticios , 2005).

11. Establecimiento de procedimientos de comprobación.

Deberán establecerse procedimientos de comprobación. Para determinar si el sistema de HACCP funciona eficazmente, podrán utilizarse métodos, procedimientos y ensayos de comprobación y verificación, incluyendo el muestreo aleatorio y el análisis. La frecuencia de las comprobaciones deberá ser suficiente para confirmar que el sistema de HACCP funciona eficazmente. Entre las actividades de comprobación pueden citarse, a título de ejemplo, las siguientes:

- Examen del sistema de HACCP y de sus registros.
- Examen de las desviaciones y los sistemas de eliminación del producto.
- Confirmación de que los PCC se mantienen bajo control. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997).

Las actividades de verificación deben confirmar que:

- Los programas prerrequisitos se han implementado.
- Se actualiza continuamente la información de entrada al análisis de peligros.
- Los programas prerrequisitos operativos y los elementos dentro del plan HACCP están implementados y son eficaces.
- Los niveles de peligro están dentro de los niveles aceptables identificados.
- Los otros procedimientos requeridos por la organización están implementados y son eficaces. (ISO/TC 34, Productos Alimenticios , 2005).

12. Establecimiento de un sistema de documentación y registro

Para aplicar un sistema de HACCP es fundamental contar con un sistema de registro eficaz y preciso. Deberán documentarse los procedimientos del sistema de HACCP, y el sistema de documentación y registro deberá ajustarse a la naturaleza y magnitud de la operación en cuestión.

Los ejemplos de documentación son:

- El análisis de peligros.
- La determinación de los PCC.
- La determinación de los límites críticos.

Como ejemplos de registros se pueden mencionar:

- Las actividades de vigilancia de los PCC.
- Las desviaciones y las medidas correctivas correspondientes.
- Las modificaciones introducidas en el sistema de HACCP. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997).

Programas prerrequisitos

Para la implementación de un sistema de HACCP, es fundamental el cumplimiento de programas de prerrequisitos en los que es importante destacar, las buenas prácticas de fabricación, buenas prácticas de laboratorio, buenas prácticas de almacenamiento entre otras.

La OMS define las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) o buenas prácticas de manufactura (BPM) como el área de garantía de la calidad que asegura que los productos se manufacturen de una forma uniforme y controlada, de acuerdo con normas de calidad adecuadas al uso para el que están destinados los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las PAF abarcan todos los aspectos del proceso de fabricación locales, almacenamiento y transporte adecuados; personal calificado y capacitado para la producción y el control de la calidad; laboratorios apropiados; procedimientos e instrucciones escritas aprobados; registros donde consten todas las etapas de los procedimientos definidos adoptados; posibilidad de seguir un producto en todas sus etapas mediante registros de procesado de lotes y registros de distribución, durante toda la vida útil del producto y sistemas para el retiro de un lote no conforme y la investigación de quejas. El principio rector de las PAF es que la calidad forma parte integral de la manufactura de un producto, y no es algo que

meramente se somete a prueba en el producto. Por lo tanto, con esto se asegura que el producto no sólo cumple con las especificaciones finales, sino que se ha hecho por los mismos procedimientos y en las mismas condiciones cada vez que se elabora. (Chaloner-Larsson, da Fonseca, & Gómez Herrera, 1998).

Por otra parte las buenas prácticas de laboratorio (BPL) es un sistema preciso, que integra la totalidad del personal correspondiente y que es independiente de la dirección del estudio y, asimismo, que tiene por propósito precisar a la dirección de la instalación de pruebas, la seguridad de que los presentes Principios de BPL han sido correctamente respetados" Las responsabilidades de la dirección de una instalación de pruebas incluye "actuar de modo que exista un programa de aseguramiento de la calidad dotado de un personal específicamente designado para tal fin y verificar si la responsabilidad del aseguramiento de la calidad se asume de conformidad con los principios de BPL (Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos, 1999).

Bases contextuales.

La práctica farmacéutica es tan antigua como la práctica médica, en el Papiro de Ebers redactado en Egipto 1500 años A.C. el cual es uno de los primeros tratados de medicina que se conoce ya aparecen registradas unas setecientas sustancias la mayoría de origen vegetal que tendrían aplicación en la curación de patologías. (López, 2003). Se sabe también que los antiguos egipcios utilizaban la corteza del sauce blanco con fines medicinales también los chinos y los sumerios como analgésico 1000 A.C. De esta planta, con los aportes de varios científicos ya en el siglo XIX se logró aislar y obtener el ácido acetilsalicílico posteriormente conocido como aspirina el cual fue el primer medicamento manufacturado en escala industrial por Laboratorios Bayer. (La Nación Web, 2015).

Las grandes empresas farmacéuticas fueron creadas en distintos países antes de la Segunda Guerra Mundial, entre las que cabe destacar Allen & Hambury y Wellcome, de Londres, Merck, de Alemania y las norteamericanas Parke Davis, Warner Lambert

y Smithkline & French. Más adelante surgieron a raíz del comienzo de la industria química otro grupo de empresas como Zeneca en el Reino Unido, Rhône-Poulenc en Francia, Bayer y Höchst en Alemania o Hoffmann-La Roche, Ciba-Geigy y Sandoz (las cuales más tarde son fusionadas para formar Novartis) en Suiza. La belga Janssen, la norteamericana Squibb y la francesa Roussell.

La comprensión de que era importante contar con una evaluación independiente de los medicamentos antes de que se permitiesen en determinados mercados se alcanzó en diferentes momentos y en diferentes regiones. Sin embargo, en muchos casos la realización fue impulsada por tragedias, como el caso de la talidomida en Europa en la década de 1960. Para la mayoría de los países, hayan sido o no afectados por el caso de la talidomina habían iniciado los controles de registro de productos antes de los años 1960 y 1970 pero fue acá cuando se vio un rápido aumento en las leyes, reglamentos y directrices para la presentación de informes y la evaluación de los datos sobre la seguridad, calidad y eficacia de los nuevos medicamentos. Con el pasar del tiempo la industria farmacéutica se convirtió en uno de los mercados más buscados, sin embargo, la divergencia en los requisitos técnicos de un país a otro era tal que la industria consideró necesario duplicar muchos procedimientos de prueba que consumen mucho tiempo y son costosos, con el fin de comercializar nuevos productos, a nivel internacional.

La urgente necesidad de racionalizar y armonizar la normativa fue impulsada por las preocupaciones sobre los crecientes costos de atención de la salud, la escalada del costo de la investigación y desarrollo y la necesidad de satisfacer las expectativas del público que no debe haber un mínimo de demora en la toma de nuevos tratamientos seguros y eficaces disponibles para los pacientes que lo necesitan.

La armonización de los requisitos reglamentarios fue iniciado por la Comunidad Europea, en la década de 1980, como la CE (actualmente la Unión Europea) se desplazó hacia el desarrollo de un mercado único de los productos farmacéuticos. El éxito

alcanzado en Europa demostró que la armonización era factible. Al mismo tiempo, se mantuvieron conversaciones trilaterales entre Europa, Japón y los EE.UU. sobre las posibilidades de armonización. Fue sin embargo, en la Conferencia de Autoridades Reguladoras de Medicamentos, en París en 1989, que los planes específicos de actuación comenzaron a materializarse. Poco después, las autoridades se acercaron con la Asociación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA, por sus siglas en inglés) para discutir una iniciativa conjunta de regulación de la industria sobre la armonización internacional, por lo que fue concebida la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés). El nacimiento de la ICH se llevó a cabo en una reunión en abril de 1990, organizada por en Bruselas. Los representantes de las agencias reguladoras y asociaciones industriales de Europa, Japón y los EE.UU. se reunieron, principalmente, para planificar una conferencia internacional pero en la reunión también discutieron las implicaciones más amplias y términos de referencia de la ICH.

En la primera reunión del Comité Directivo de la ICH se acordaron los términos de referencia y se decidió que los temas seleccionados para la armonización se dividirían en materia de seguridad, calidad y eficacia para reflejar los tres criterios que sirven de base para la aprobación y autorización nuevos medicamentos. Hoy 3 décadas después la atención del ICH se dirige hacia la ampliación de los beneficios de la armonización más allá de las regiones de la ICH. Formación, así como la participación activa de las regiones no adscritas a la ICH en la directriz de desarrollo, se considera un aspecto fundamental en este esfuerzo. (International Conference on Harmonisation (ICH), 2015)

En Venezuela se inicia la actividad reguladora para la producción y comercialización de productos farmacéuticos con la creación del Instituto Nacional de Higiene (INH), en 1938 en el gobierno de Eleazar López Contreras adscrito al Ministerio de Sanidad y Asistencia Social ya en 1977 se designa con el nombre Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR). Sus funciones principales son:

- Control sanitario de productos de uso y consumo humano.
- Diagnóstico y vigilancia epidemiológica en bacteriología, virología y micología coordinador, evaluador y supervisor de red de laboratorios de salud pública.
- Docencia a través de: postgrados, extensión, educación a distancia (aulas virtuales), desarrollo de líneas de investigación aplicada.
- Producción de bienes y servicios: Medios de cultivo, reactivos, colorantes y soluciones, líneas celulares de origen animal y humano, medios de crecimiento y soluciones para cultivo celular, servicio de diagnóstico anatomopatológico y análisis clínico, producción de Kits para diagnóstico, producción de proteínas recombinante, secuenciación de ácidos nucleicos (NGS), agua calidad inyectable, animales de experimentación, sangre y hemoderivados, servicio de descontaminación, lavado, y esterilización, cepas de microorganismos. (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, 2017)

En la actualidad el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel de la mano con el Ministerio del Poder Popular para la Salud siguen siendo los principales entes que regulan la actividad farmacéutica en Venezuela.

Adicionalmente existen 2 organizaciones gremiales, la Cámara Venezolana de Medicamentos (CAVEME) el cual agrupa 24 empresas del sector farmacéutico y la Cámara de Industrias Farmacéuticas (CIFAR) que agrupa 30 y genera unos 7000 empleos directos. Según datos de esta última en junio del 2016 el sector se encuentra con un problema presupuestario y requieren de por lo menos 11 millones de dólares para regularizar la producción de medicamentos.

Bases Legales.

Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (1999)

Para fines de esta investigación se resaltaran algunos artículos que tienen importancia dentro de la ejecución de este trabajo entre los cuales podemos citar:

Artículo 19. El Estado garantizará a toda persona, conforme al principio de progresividad y sin discriminación alguna, el goce y ejercicio irrenunciable, indivisible e interdependiente de los derechos humanos. Su respeto y garantía son obligatorios para los órganos del Poder Público de conformidad con la Constitución, los tratados sobre derechos humanos suscritos y ratificados por la República y las leyes que los desarrollen. (Asamblea Nacional República Bolivariana de Venezuela, 1999)

Artículo 83. La salud es un derecho social fundamental, obligación del Estado, que lo garantizará como parte del derecho a la vida. El Estado promoverá y desarrollará políticas orientadas a elevar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso a los servicios. Todas las personas tienen derecho a la protección de la salud, así como el deber de participar activamente en su promoción y defensa, y el de cumplir con las medidas sanitarias y de saneamiento que establezca la ley, de conformidad con los tratados y convenios internacionales suscritos y ratificados por la República.

Artículo 84. Para garantizar el derecho a la salud, el Estado creará, ejercerá la rectoría y gestionará un sistema público nacional de salud, de carácter intersectorial, descentralizado y participativo, integrado al sistema de seguridad social, regido por los principios de gratuidad, universalidad, integralidad, equidad, integración social y solidaridad. El sistema público de salud dará prioridad a la promoción de la salud y a la prevención de las enfermedades, garantizando tratamiento oportuno y rehabilitación de calidad. Los bienes y servicios públicos de salud son propiedad del Estado y no podrán ser privatizados. La comunidad organizada tiene el derecho y el deber de

participar en la toma de decisiones sobre la planificación, ejecución y control de la política específica en las instituciones públicas de salud.

Artículo 127. Es un derecho y un deber de cada generación proteger y mantener el ambiente en beneficio de sí misma y del mundo futuro. Toda persona tiene derecho individual y colectivamente a disfrutar de una vida y de un ambiente seguro, sano y ecológicamente equilibrado. El Estado protegerá el ambiente, la diversidad biológica, genética, los procesos ecológicos, los parques nacionales y monumentos naturales y demás áreas de especial importancia ecológica. El genoma de los seres vivos no podrá ser patentado, y la ley que se refiera a los principios bioéticos regulará la materia.

Artículo 129. Todas las actividades susceptibles de generar daños a los ecosistemas deben ser previamente acompañadas de estudios de impacto ambiental y socio cultural. El Estado impedirá la entrada al país de desechos tóxicos y peligrosos, así como la fabricación y uso de armas nucleares, químicas y biológicas. Una ley especial regulará el uso, manejo, transporte y almacenamiento de las sustancias tóxicas y peligrosas.

Ley del medicamento (2000)

Artículo 1: Esta Ley regulará todo lo relacionado con la política farmacéutica a los fines de asegurar la disponibilidad de medicamentos eficaces, seguros y de calidad, así como su accesibilidad y uso racional a todos los sectores de la población en el marco de una política nacional de salud. (Asamblea Nacional República Bolivariana de Venezuela, 2000)

Artículo 14: El Ejecutivo Nacional deberá garantizar la producción de los medicamentos esenciales en su denominación genérica, ya sea a través de los Laboratorios instalados en el país, o de convenios firmados entre particulares y el estado o de convenios internacionales que por políticas de Estado se hayan realizado, sustentados en las premisas de equidad social y calidad.

Artículo 18: Los productores farmacéuticos ya sean de producción nacional o importados, antes de proceder a su elaboración, distribución, tenencia, expendio y dispensación, deberán ser registrados por un farmacéutico patrocinante ante el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, el cual, una vez cumplidos todos los requisitos exigidos, emitirá una autorización la cual será publicada en la Gaceta Oficial de la República de Venezuela.

Artículo 19: El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" es el organismo técnico del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, tendrá a su cargo la evaluación integral de todos los medicamentos introducidos a trámite de Registro Sanitario, así como los análisis de control de los productos farmacéuticos aprobados y comercializados. Todo lo referente al Registro Sanitario estará contemplado en el Reglamento de esta ley.

Artículo 21: El Ministerio de Salud y Desarrollo Social exigirá el establecimiento de un sistema de aseguramiento que garantice la calidad de los medicamentos, ya sean nacionales o importados en sus etapas de producción y elaboración, distribución, tenencia, dispensación y expendio en todo el Territorio Nacional.

Artículo 22: Es obligatorio que los rótulos y prospectos de los productos farmacéuticos, tanto nacionales como extranjeros, estén escritos en castellano, pudiendo estar además en otro idioma.

Artículo 23: El Ministerio de la Salud y del Desarrollo Social, siempre que lo juzgue conveniente, hará practicar un nuevo análisis o inspección de los productos farmacéuticos en venta, a fin de comprobar si están de acuerdo con las fórmulas registradas y en conformidad con las condiciones en que han sido autorizadas. Si del nuevo análisis o inspección resultare alguna variación en los componentes del producto, de su presentación o de sus instrucciones, se notificará al interesado y se procederá a suspender la comercialización del lote o del producto, de acuerdo a la gravedad del caso, hasta tanto se corrijan las causas que motivaron la medida de suspensión.

Artículo 47: A los efectos de esta Ley, se entiende como Laboratorio Farmacéutico, al establecimiento donde se efectúa: producción, control de calidad, importación, exportación, comercialización, investigación, desarrollo, tenencia y almacenamiento de los medicamentos.

Artículo 48: Las empresas que se dediquen a la fabricación directa de medicamentos o a la elaboración de materia prima para ser utilizada por la industria farmacéutica, en todo el territorio nacional, deberán solicitar autorización ante el Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Dicha autorización, así como la suspensión o revocatoria, deberá ser publicada en la Gaceta Oficial de la República de Venezuela.

Artículo 49: Para la instalación y funcionamiento de laboratorios farmacéuticos, estos deberán basar su actividad en procedimientos técnico-científicos comprobados de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica, disponer de equipo humano técnico, instalaciones físicas, maquinaria instrumental y tecnología apropiada, así como un laboratorio de control de calidad que permita una correcta elaboración de los medicamentos.

Ley Orgánica de Salud (1998)

Artículo 32: La Contraloría Sanitaria comprende: el registro, análisis, inspección, vigilancia y control sobre los procesos de producción, almacenamiento, comercialización, transporte y expendio de bienes de uso y consumo humano y sobre los materiales, equipos, establecimientos e industrias destinadas a actividades relacionadas con la salud. (Asamblea Nacional República Bolivariana de Venezuela, 1998)

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de la Organización Mundial de la Salud.

En la resolución 407 de fecha 26 de agosto de 2004, el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, ahora Ministerio del Poder Popular para la Salud, adopta el Manual de Buenas

Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Productos Farmacéuticos (BPM) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como reglamento de obligatorio cumplimiento por parte de la industria, en los procesos de fabricación y de control de calidad de los productos farmacéuticos elaborados en Venezuela.

Es por ello que el conocimiento de todos los artículos de tal manual son de vital importancia para el desarrollo de esta investigación.

Ley Orgánica del Sistema Venezolano para la Calidad (2002)

En la sesión de la Asamblea Nacional de la República Bolivariana de Venezuela del día 23 de octubre de 2002, se decretó la Ley Orgánica del Sistema Venezolano para la Calidad, cuyo artículo 1 dictamina lo siguiente: “Esta Ley tiene por objeto desarrollar los principios orientadores que en materia de calidad consagra la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, determinar sus bases políticas y diseñar el marco legal que regule el Sistema Venezolano para la Calidad, asimismo establecer los mecanismos necesarios que permitan garantizar los derechos de las personas a disponer de bienes y servicios de calidad en el País, a través de los subsistemas de Normalización, Metrología, Acreditación, Certificación, Reglamentaciones Técnicas y Ensayos.” Es por esto que todos los artículos tienen una relación directa con la presente investigación. (Asamblea Nacional República Bolivariana de Venezuela, 2002)

Las variables

Variable es cualquier característica de la realidad que pueda ser determinada por observación y que pueda mostrar diferentes valores de una unidad de observación a otra. (Tamayo, 2011)

Para fines de este estudio se manejarán 6 variables derivadas de los objetivos específicos las cuales se enumeran en el siguiente diagrama.

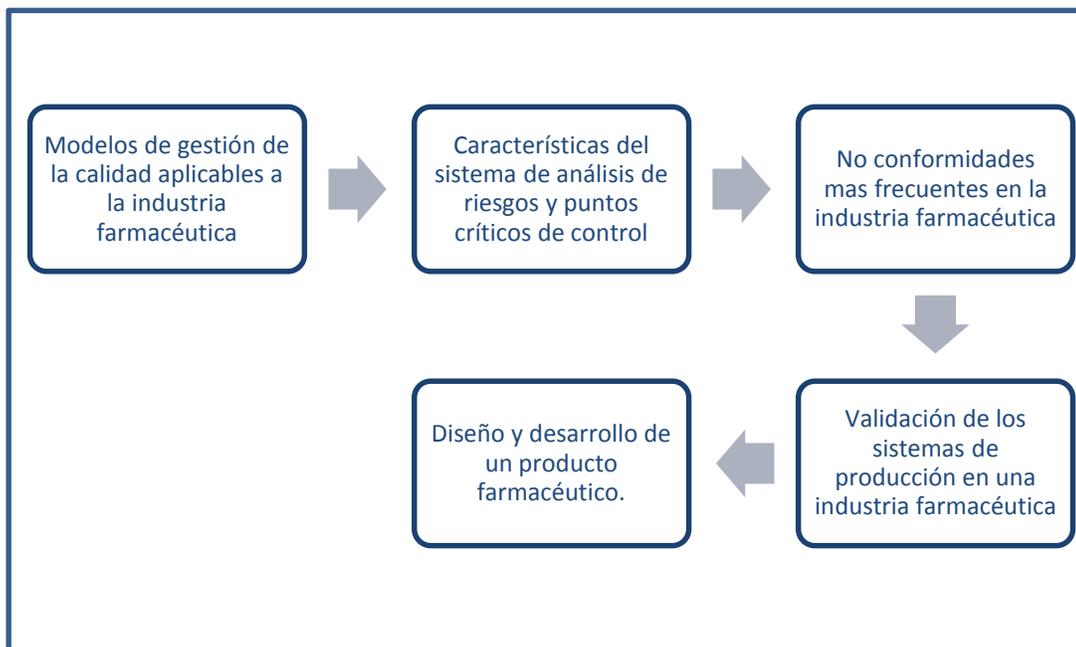


Figura 9: variables de la investigación, Fuente: el investigador, 2017.

Sistema de variables

Para realizar el sistema de variables es necesario valerse de su definición conceptual y su definición operacional, en otras palabras, de las dimensiones y los indicadores.

Definición conceptual de las variables

La definición conceptual, también llamada nominal, se trata de explicar el significado de la variable utilizando palabras conocidas, es decir, el significado que el investigador le atribuye dentro de la investigación. (Palella & Martins, 2012)

Definición nominal de las variables.

Variable	Definición
Modelos de gestión de la calidad aplicables a la industria farmacéutica	Los modelos de Gestión de la Calidad son marcos que brindan consejo y guía sobre cómo operativizar y poner en práctica los principios, las prácticas y los métodos de control, gestión y mejora de la calidad, desde un cierto enfoque. (Camisón, Cruz , & González, 2006)
Características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control.	Sistema de HACCP: Sistema que permite identificar, evaluar y controlar peligros significativos para la inocuidad de los alimentos. (Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, 1997).
No conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica	No conformidad, incumplimiento de un requisito. (ISO, 2015) Requisito: necesidad o expectativa establecida, generalmente implícita u obligatoria. (ISO, 2015)
Validación de los sistemas de producción en una industria farmacéutica	Validación, verificación de que los requisitos especificados son adecuados para un uso previsto. (Bureau Internacional de Pesos y Medidas, 2006)
Diseño y desarrollo de un producto farmacéutico.	Diseño y desarrollo, conjunto de procesos que transforma los requisitos en características especificadas o en la especificación de un producto, proceso o sistema. (ISO, 2015)

Tabla 3: Definición nominal de las variables, Fuente: el investigador, 2017.

Definición operacional de las variables

La definición operacional pretende identificar los elementos y datos que expresen y le den especificidad al fenómeno en cuestión. Esta definición asigna significado a una variable pero describiéndola en términos observables y comprobables. Entonces, la operacionalización de las variables es el proceso de identificación de los indicadores que tipifican cada variable. (Palella & Martins, 2012)

Tabla de operacionalización de las variables.

Variable	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Modelos de gestión de la calidad aplicables a la industria farmacéutica	1. Enfoque.	1. Principios.	Matriz de revisión documental.
Características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control.	1. Principios.	1. Análisis de riesgos. 2. Identificación de puntos críticos de control. 3. Establecimiento de límites para cada punto crítico. 4. Establecimiento de sistema de vigilancia para los puntos críticos. 5. Establecimiento de acciones correctivas.	Matriz de revisión documental

Variable	Dimensión	Indicadores	Instrumento
		6. Procedimiento de verificación para confirmar eficacia del sistema. 7. Documentación.	
	2. Directrices.	1. Formación del equipo de HACCP. 2. Descripción del producto. 3. Descripción del uso al que ha de destinarse. 4. Elaboración de un diagrama de flujo. 5. Confirmación in situ del diagrama de flujo. 6. Enumeración de posibles riesgos y medidas de control. 7. Determinación de los puntos críticos de control. 8. Establecimiento de límites críticos para cada punto de control. 9. Establecimiento de un sistema de vigilancia para cada punto crítico. 10. Establecimiento de medidas correctivas. 11. Establecimiento de procedimientos de comprobación. 12. Establecimiento de un sistema de documentación y registro.	Matriz de revisión documental.
No conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica	No conformidades en productos farmacéuticos sólidos para administración oral.	1. Causas 2. Efectos	Matriz de revisión documental. Diagrama de causa y efecto.
Validación de los sistemas de producción en una industria farmacéutica	Validación	1. Validación de procesos 2. Validación de limpieza y desinfección 3. Validación de métodos de análisis y medición	Guía para registro anecdótico
	Certificación	1. certificación de equipos y sistemas	
Diseño y desarrollo de un producto farmacéutico.	Formulación	1. Características del principio activo 2. Características de excipientes 3. Definición de especificaciones 4. Selección del sistema envase-cierre	Guía para registro anecdótico y cuestionario de entrevista
	Método de manufactura	1. Especificaciones de la maquinaria 2. Características de lotes pilotos 4. Definición de controles en proceso	
	Método de análisis	1. Pruebas universales 2. pruebas específicas para tabletas	
	Estabilidad	1. Protocolo de estabilidad. 2. Análisis de los resultados. 3. Definición del periodo de validez	

Tabla 4: Definición operacional de las variables, fuente: el investigador, 2017.

III. MARCO METODOLÓGICO

El método es el conjunto de procedimientos que debe seguirse en un estudio científico para hallar la verdad. Es una vía para alcanzar la meta propuesta, en otras palabras, es una guía al servicio del investigador. (Palella & Martins, 2012)

El método debe tener las siguientes características:

- Guía procedimental lógica y sistemática, estable pero flexible a cualquier cambio o imprevisto.
- Secuencia ordenada de pasos generales o de acciones coordinadas.
- Debe tener un control y evaluación constante de las acciones y resultado, con el fin de no alejarse de los objetivos planteados.

Diseño de la investigación.

Es la estrategia que adopta el investigador para la resolución del problema objeto del estudio. (Palella & Martins, 2012).

El presente estudio se realizó siguiendo un diseño no experimental, ya que se efectuó sin manipular de forma intencional ninguna de las variables. Los hechos fueron observados tal y como ocurren en una empresa del sector farmacéutico caso de estudio. Los datos fueron tomados tal como sucedieron a lo largo del estudio y fueron organizados y analizados para dar respuesta a las interrogantes de la investigación.

Fue también del tipo transeccional, ya que los datos se tomaron en un momento único durante el estudio para conseguir una descripción de las variables en un momento dado en una industria manufacturera del sector farmacéutico.

Tipo de Investigación.

El tipo de investigación hace referencia a la clase de estudio que se va a realizar y da una orientación sobre la finalidad general del estudio y sobre la manera de recoger los datos generados. (Palella & Martins, 2012).

Se realizó una investigación de campo ya que las observaciones fueron realizadas en su ambiente original en una empresa del sector farmacéutico que será objeto de estudio, se trabajó en base a datos primarios. La recopilación de los datos se realizó en 3 fases; una de revisión documental donde se registrarán los aspectos más relevantes que forman parte de un modelo para gestionar la calidad, como lo son los principios las

prácticas, los métodos de control, la gestión y la mejora de la calidad, en la siguiente fase se tomaron datos de campo mediante registros anecdóticos y entrevistas en una empresa del sector farmacéutico en cuanto a los procesos de validación, diseño y desarrollo de productos farmacéuticos, todo esto se utilizó como evidencia para la elaboración de la propuesta final que es un modelo de gestión de la calidad basado en el principio del análisis de peligros y puntos críticos de control aplicable a la industria farmacéutica en Venezuela. Esto permitió indagar y crear interrelaciones entre las variables y el objetivo final de la investigación.

Nivel de la investigación

Este viene dado por el tipo de investigación que se va a desarrollar y hace referencia al grado de profundidad con el que se aborda el objeto o fenómeno. (Palella & Martins, 2012).

Este estudio tuvo un nivel proyectivo pues intenta ofrecer una solución con la generación de un sistema de gestión de la calidad que servirá a industrias del sector farmacéutico en Venezuela para operacionalizar las exigencias normativas y mejorar la calidad en sus procesos.

Población y muestra.

La población es el conjunto de unidades de las que se desean obtener información en una investigación determinada y sobre la cual se generarán conclusiones. (Palella & Martins, 2012)

Para fines de este estudio la población está definida por empresas manufactureras del sector farmacéutico que mantienen operaciones en Venezuela en la actualidad. En el caso de las 24 empresas que agrupa CAVEME solo 4 manufacturan en Venezuela y de las 30 afiliadas a CIFAR solo 13 según datos de los portales de ambas asociaciones gremiales y otras 7 empresas farmacéuticas que no están afiliadas en ninguna de las dos instituciones mencionadas. Las empresas consideradas para poder ejecutar un muestreo intencional dentro de esta investigación poseen las siguientes características:

- Manufacturan productos farmacéuticos en Venezuela en la actualidad.
- El proceso va desde la adquisición de materias primas hasta la distribución del producto en su sistema envase-cierre.
- Tienen unidades de investigación y desarrollo.
- Presentan una estructura y sistema de gestión de la calidad bien definido.
- Tienen un laboratorio de control de la calidad.

- Tienen una base documental auditable compuesta por procedimientos de operación estándar, formularios de registro, reportes de datos, certificados de análisis y trazabilidad de la información.

Por razones operativas y de acceso a la información se seleccionará una muestra que es la escogencia de una parte representativa de la población y sus características se reproducen de la manera más exacta posible (Palella & Martins, 2012).

El muestreo fue no probabilístico el cual se usa cuando no se puede determinar la probabilidad de selección de cada unidad componente de la muestra (Palella & Martins, 2012), este también es conocido como muestreo dirigido donde suponen un procedimiento de selección orientado por las características de la investigación, más que por un criterio estadístico de generalización (Sampieri Hernández, Fernández Collado, & Baptista Lucio, 2014). Además para fines de esta investigación fue específicamente del tipo intencional. En este estudio se delimitó, a juicio del investigador, como muestra una empresa del sector farmacéutico con 30 años de operaciones en el país que cumple con los 6 criterios seleccionados para la población.

Procedimiento por objetivos

Para la validación de los instrumentos de recolección de datos se utilizó la metodología Delphi en la cual se seleccionaron 5 expertos para la evaluación de los mismos. El criterio para su selección es ser Magister en Sistemas de la Calidad o que contará con al menos 3 de las siguientes características:

- Ser Especialista en Aseguramiento de la Calidad
- Tener más de 10 años de experiencia en gestión de la calidad.
- Ser profesional del área de farmacia, ciencias o ingeniería.
- Tener experiencia en investigación y desarrollo en empresas del sector farmacéutico.
- Tener conocimientos en Buenas Prácticas de Manufactura y asuntos regulatorios en la industria farmacéutica.

Objetivo específico 1: Describir modelos de gestión de la calidad aplicables a la industria farmacéutica.

Para el desarrollo de este objetivo se hizo uso de una matriz de recolección de datos desarrollada por el investigador, en la cual se realizó un estudio comparativo de tres modelos de gestión de la calidad en sus versiones más actualizadas con un periodo no mayor de 10 años.

Objetivo específico 2: Evaluar las características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control.

En este punto se hizo un análisis profundo del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control a través de una matriz de recolección de datos bibliográficos detallando los principios y las directrices del mismo.

Objetivo específico 3: Describir las no conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica.

Para el desarrollo de este objetivo se hizo una revisión profunda de las no conformidades más comunes en productos farmacéuticos sólidos para administración oral así como un análisis de las causas que las originan, todo esto se presenta de forma escrita así como el uso de diagramas de causa y efecto que permiten visualizar gráficamente la influencia de distintas causas en el incumplimiento de requisitos de calidad en una industria farmacéutica.

Objetivo específico 4: Describir la validación de los sistemas de producción en una industria farmacéutica.

En este objetivo la técnica de recolección de datos fue la observación, mediante la revisión de procedimientos y manuales en la empresa caso de estudio así como revisión de normas internacionales con ayuda de una guía para registro anecdótico. En el desarrollo de este objetivo se estuvo 4 semanas haciendo acompañamiento a la unidad de Validación perteneciente a Aseguramiento de la Calidad en la empresa caso de estudio.

Objetivo específico 5: Describir los pasos para el diseño y desarrollo de un producto farmacéutico.

Este objetivo resalta la importancia de la calidad desde el diseño para un producto farmacéutico, para ello se hizo uso de la observación como técnica de recolección de datos desarrollándose un instrumento para la observación de los procesos en el área de investigación y desarrollo para productos farmacéuticos en la empresa caso de estudio. En el desarrollo de este objetivo se estuvo 9 semanas haciendo acompañamiento a la unidad de Desarrollo de Nuevos Productos perteneciente a la Gerencia General en la empresa caso de estudio.

Finalmente se presenta la propuesta integrando la información recopilada durante la investigación la cual se sometió a la validación de tres expertos que cumplen al menos 3 de las siguientes características:

- Ser Especialista o Magister en Sistemas de la Calidad
- Ser Especialista en Aseguramiento de la Calidad
- Tener más de 10 años de experiencia en gestión de la calidad.
- Ser profesional del área de farmacia, ciencias o ingeniería.
- Tener experiencia en investigación y desarrollo en empresas del sector farmacéutico.
- Tener conocimientos en Buenas Prácticas de Manufactura y asuntos regulatorios en la industria farmacéutica.

Aspectos Éticos y Administrativos

Aspectos Éticos

Para el desarrollo de este proyecto de trabajo de grado de maestría se realizó la recolección de la información necesaria respetando el derecho de autor de otros investigadores haciendo referencia a sus aportes para dar soporte o evidencia documental en esta investigación.

Se respetaron las políticas y los acuerdos de confidencialidad con todas las partes involucradas en base a sus exigencias, especialmente los aspectos que la gerencia de la empresa caso de estudio considere de uso interno de la compañía.

La información suministrada en este trabajo de investigación solo tendrá fines académicos, por lo que no se divulgarán datos de índole técnico o financieros que comprometa la integridad y la reputación de la empresa caso de estudio sin la autorización de las personas facultadas para ello en la organización.

Además de las bases legales referenciadas en el marco teórico se tomará en cuenta el Código de Ética y Moral del Farmacéutico creado en Maracaibo entre el 11 y el 14 de octubre de 1978 en Vigésima Quinta Asamblea Nacional de la Federación Farmacéutica Venezolana ya que este presenta una importante relación en referencia a los aspectos éticos en esta investigación. A continuación se resumen los artículos más relacionados a este trabajo.

- Artículo 4.- El farmacéutico deberá cumplir con todas las obligaciones y deberes que le imponen la Ley de Ejercicio de la Farmacia y su Reglamento, la

Ley de Colegiación y su Reglamento, y demás leyes conexas con su profesión y las resoluciones y acuerdos surgidos de las Asambleas de FEFARVEN y los Colegios.

- Artículo 6.- El farmacéutico debe abstenerse de aprovechar las ventajas que su profesión le ofrece, para cometer actos que vayan contra la salud y el honor de sus semejantes.
- Artículo 28.- El farmacéutico está obligado a tener en su establecimiento los útiles, pesas y medidas indispensables, así como velar por la buena conservación de los mismos. Igualmente está obligado a tener en el establecimiento los libros que exigen las leyes y los textos de consulta necesarios en su actividad técnico-científica.

Aspectos Administrativos

Recursos Humanos.

El recurso humano necesario para la ejecución de este trabajo de investigación estuvo distribuido de la siguiente forma:

- El autor, David Borges, recopiló toda la información requerida en el estudio y realizó propuestas en la empresa caso de estudio que ayuden a responder las interrogantes de la investigación.
- La Gerente de Garantía de Calidad de la empresa caso de estudio así como la Jefa de Aseguramiento de la Calidad fueron responsables de aprobar o rechazar las propuestas así como la mano de obra necesaria para la ejecución de ciertas actividades.
- La tutora académica, Desiree Vázquez, hizo la revisión de este proyecto así como del trabajo de grado y dio orientaciones cuando las consideró necesarias.

Recursos materiales y financieros

Los recursos materiales y su costo asociado en gastos como papelería, material de encuadernado y otros relacionados a las entregas físicas o digitales de este proyecto correrán por cuenta del investigador.

Cronograma de Actividades

Actividad/Duración	I Trimestre			II Trimestre			III Trimestre			IV Trimestre		
	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Revisión de documentación												
Planteamiento del problema												
Elaboración de marco teórico												
Elaboración de marco metodológico												
Entrega de anteproyecto												
Diseño de instrumentos												
Desarrollo de objetivo específico 1												
Desarrollo de objetivo específico 2												
Desarrollo de objetivo específico 3												
Desarrollo de objetivo específico 4												
Desarrollo de objetivo específico 5												
Procesamiento y análisis de resultados												
Conclusiones y recomendaciones												
Elaboración del informe												
Revisión y corrección del informe												
Presentación del informe												

Tabla 5: cronograma de actividades. Fuente: El Investigador, 2017.

IV. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se le da respuesta al objetivo específico 3 mediante la utilización de la matriz de revisión documental diseñada por el investigador para tal fin y los objetivos específicos 4 y 5, cuyos datos fueron tomados mediante guías para registro anecdótico tras revisión de los manuales y procedimientos así como observación directa durante la ejecución de los procesos de las unidades de Aseguramiento de la Calidad y Desarrollo de Nuevos Productos en la empresa tomada como caso de estudio.

La interpretación de los resultados permite resumir y sintetizar los logros obtenidos a los efectos de proporcionar mayor claridad a las respuestas y conclusiones respecto a las dudas, inquietudes o interrogantes de la investigación. En la interpretación de los resultados se trata de dar sentido, ofrecer una aplicación a los logros obtenidos, teniendo en cuenta el marco teórico y los objetivos planteados. En este apartado el investigador, con su experiencia y conocimientos, analiza los hallazgos y puede también compararlos con los datos de otros autores, si es posible. (Palella & Martins, 2012).

Objetivo específico 3: Describir las no conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica.

Dimensión: No conformidades más frecuentes en formas farmacéuticas sólidas para administración oral.

Para dar respuesta a la dimensión de no conformidades más frecuentes en productos farmacéuticos sólidos para administración oral se desglosará en dos dimensiones o categorías; comprimidos y cápsulas, haciendo referencia a los defectos posibles y las causas que los originan.

Tabletas o comprimidos:

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas en las que el fármaco se mezcla generalmente con excipientes y se comprime para formar la dosis final. Las tabletas representan la forma farmacéutica de más amplio uso en los EE.UU. Las prensas para tabletas emplean punzones y matrices de acero para preparar tabletas compactadas mediante la aplicación de altas presiones a las mezclas de polvos o granulados. (Comité de Expertos Farmacopea de los Estados Unidos, 2015)

La mayoría de las tabletas compactadas están compuestas por el fármaco y una variedad de excipientes. Estos excipientes pueden incluir diluyentes sólidos, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes y deslizantes. Asimismo, pueden estar presentes colorantes o lacas FD&C y D&C, saborizantes y agentes edulcorantes aprobados.

Las tabletas se preparan a partir de formulaciones procesadas mediante uno de los tres métodos generales: granulación húmeda, granulación seca o por compresión directa:

- **Granulación húmeda:** Implica la mezcla de polvos con un líquido de granulación para formar una masa granular húmeda que se seca y se ajusta en tamaño antes de la compresión. Resulta muy útil para lograr mezclas uniformes en fármacos de dosis baja y para facilitar la humectación y disolución de fármacos hidrófobos de baja solubilidad.
- **Granulaciones en seco:** Se pueden producir pasando los polvos entre rodillos a una presión elevada como con compactación por rodillos. Como alternativa, la granulación en seco también se puede llevar a cabo mediante el proceso de aglomeración, que consiste en la compactación de los polvos a presiones elevadas en prensas para tabletas o tableteadoras. En cualquier caso, el tamaño de los compactados se ajusta antes de la compresión. La granulación en seco mejora el flujo y las propiedades de manipulación de la formulación en polvo sin necesidad de humedad durante el procesamiento.
- **Compresión directa:** El procesamiento de tabletas implica la mezcla en seco de los fármacos y excipientes seguida de compresión. Al tratarse de la técnica de fabricación más simple, la compresión directa sólo es aceptable cuando el fármaco y los excipientes presentan propiedades de flujo y compresión aceptables sin necesidad de etapas de procesamiento previas. (Comité de Expertos Farmacopea de los Estados Unidos, 2015).

Defectos de calidad más comunes en las tabletas o comprimidos:

- **Capping o exfoliación,** este término es usado cuando la parte inferior o superior del comprimido se separan como una capa horizontalmente, ya sea parcial o totalmente. La causa principal es habitualmente la existencia de aire atrapado y comprimido con el material. El aire es un material fácilmente comprimible pero de características elásticas, es decir, posterior a su compresión se produce su expansión en el interior de la masa comprimida. En este caso, una de las soluciones más habituales es la de revisar el proceso de pre

compresión para mejorar la retirada del aire previa su compresión. (Salazar Macian, 2015)

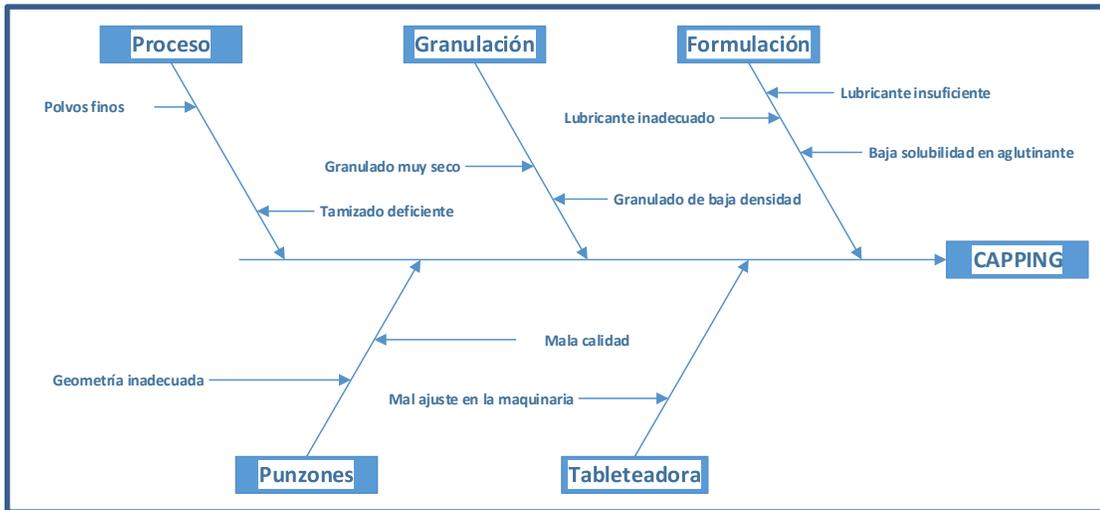


Figura10: Diagrama de causa y efecto formación de Capping, Fuente: el investigador, 2018

Cracking, fracturas o grietas, esto ocurre cuando se detectan en el comprimido pequeñas roturas en la superficie central superior e inferior, o a veces en los laterales. Fundamentalmente es debida a la rápida expansión del comprimido, especialmente cuando se utilizan diseños de punzonería de alta concavidad. (Salazar Macian, 2015).

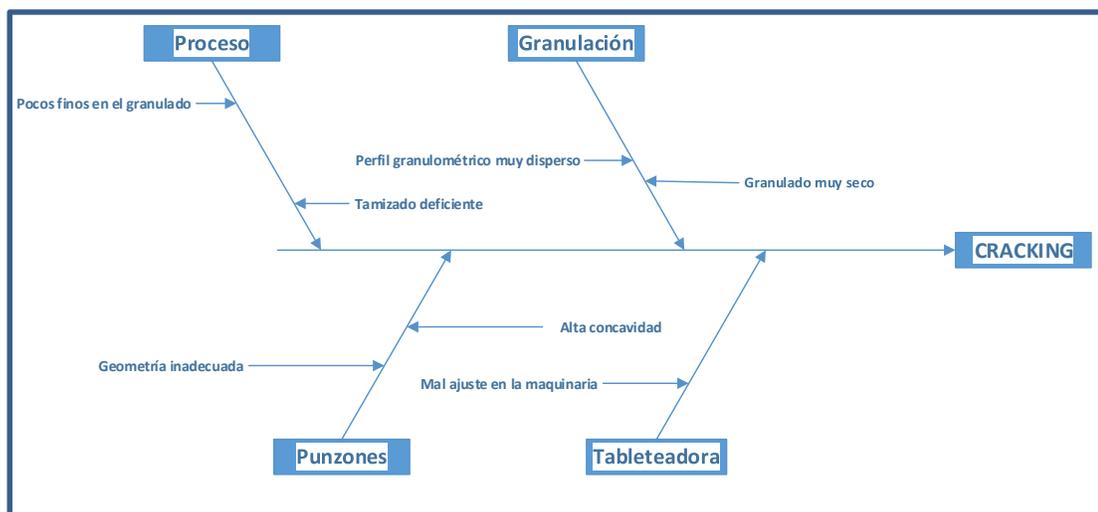


Figura11: Diagrama de causa y efecto formación de Cracking, Fuente: el investigador, 2018

Sticking, adhesión o pegado, este fenómeno hace referencia a todos los procesos de adhesión de material en la pared de los punzones o de las matrices durante el proceso

de tableteo. La causa habitual es el exceso de humedad del granulado, la viscosidad del aglutinante o la incorrecta lubricación del granulado. (Salazar Macian, 2015).

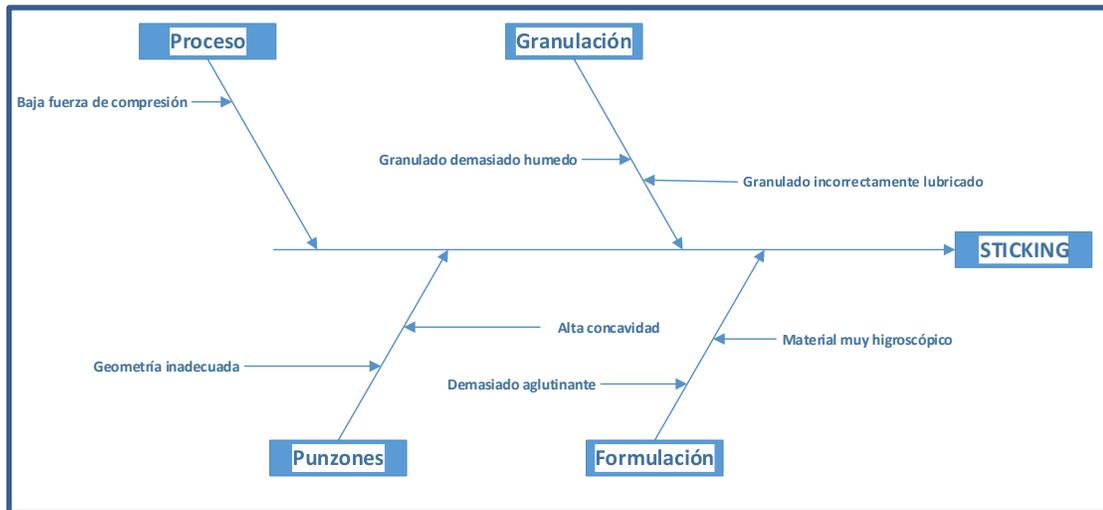


Figura 12: Diagrama de causa y efecto formación de Sticking, Fuente: el investigador, 2018

Picking o picado, este término hace referencia al fenómeno ocurrido cuando pequeñas cantidades de material de un comprimido se adhieren a la superficie del punzón y son retiradas de la propia superficie del comprimido. Este defecto se produce más habitualmente en los punzones superiores y empeora con el proceso debido a la adhesión de más material sobre el material previamente adherido. (Salazar Macian, 2015).

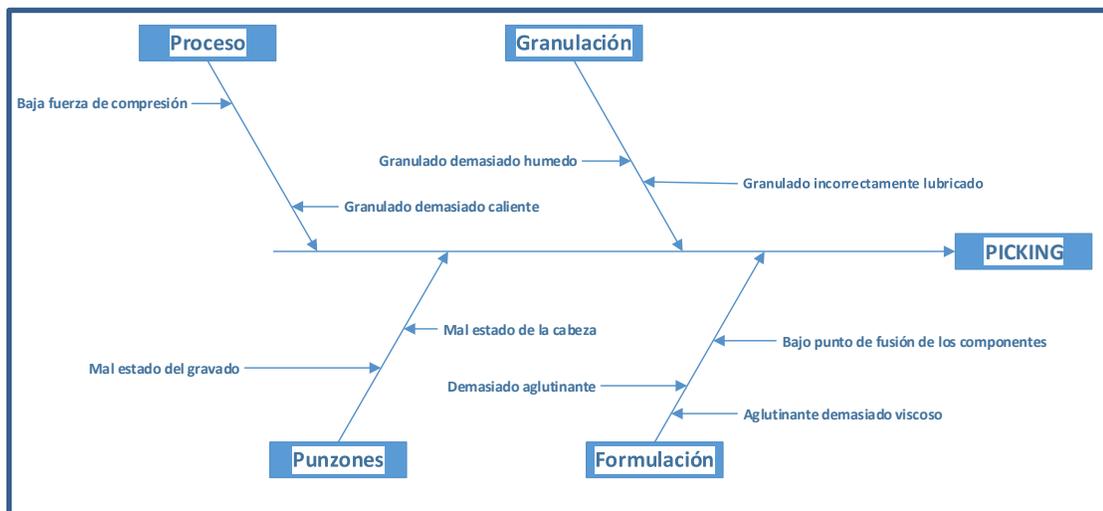


Figura 13: Diagrama de causa y efecto formación de Picking, Fuente: el investigador, 2018

Binding, esto se ocurre en la matriz y se produce cuando los comprimidos se adhieren o se rompen en la matriz. Se forma una película en la matriz que obstaculiza la eyección del comprimido. Con un excesivo binding, los laterales del comprimido se rompen. La causa más común suele ser el exceso de humedad del granulado, la baja lubricación en la fase externa y/o el uso de matrices desgastadas. (Salazar Macian, 2015).

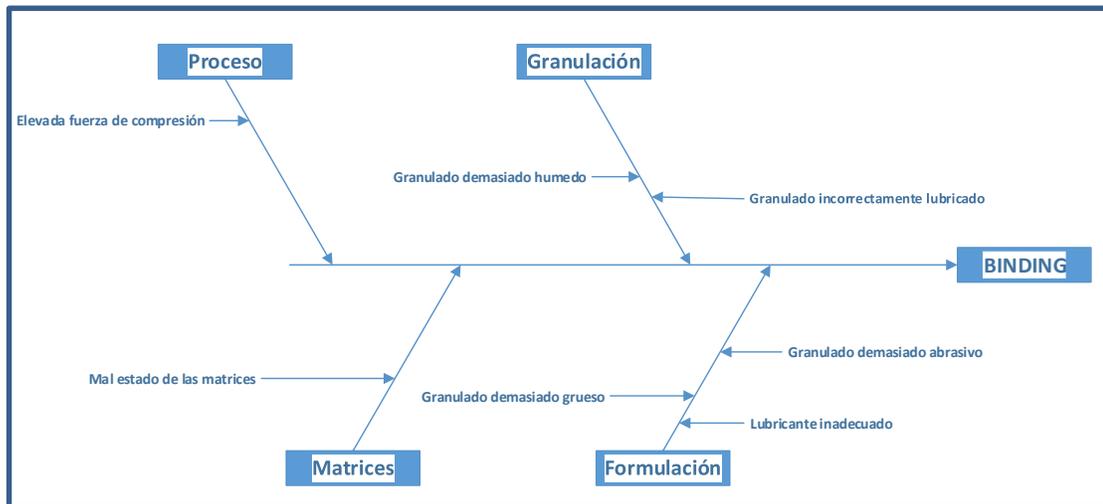


Figura 14: Diagrama de causa y efecto formación de Binding, Fuente: el investigador, 2018

Variación de peso, este defecto de calidad ocurre cuando la masa del comprimido varía de una unidad de dosificación a otra, incumpliendo así los criterios de aceptación para la uniformidad de contenido. Esto puede ocurrir por diversas causas asociadas al diseño del producto, a la maquinaria o a los ajustes en el proceso. (Salazar Macian, 2015).

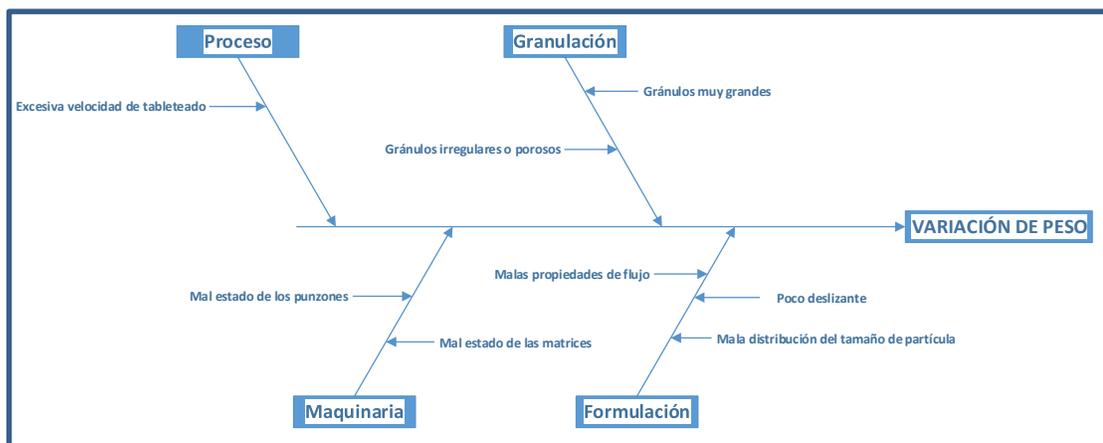


Figura 15: Diagrama de causa y efecto variación de peso en tabletas, Fuente: el investigador, 2018

Cápsulas

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas en las que el fármaco y los excipientes están contenidos dentro de un receptáculo o cubierta soluble o recubren la cubierta de la cápsula. Las cubiertas de las cápsulas por lo general se fabrican con gelatina. Sin embargo, también se pueden fabricar con polímeros de celulosa u otro material adecuado. La mayoría de las cápsulas están diseñadas para administración oral. Cuando no se ha modificado intencionalmente la velocidad de liberación del principio activo, las cápsulas reciben el nombre de cápsulas de liberación inmediata (Comité de Expertos Farmacopea de los Estados Unidos, 2015).

Cápsulas duras de gelatina.

Las cápsulas de dos piezas o de cubierta dura consisten en dos piezas telescópicas un cuerpo y una tapa en un intervalo de tamaños estandarizados.

Las cápsulas de gelatina de dos piezas se fabrican a partir de mezclas de gelatinas con una fuerza de gel relativamente alta, a fin de optimizar la claridad y dureza de la cubierta, o a partir de hipromelosa. Pueden contener colorantes tales como colorantes D&C y FD&C4 o diversos pigmentos, agentes opacificantes como dióxido de titanio, agentes dispersantes, plastificantes y conservantes. Las cubiertas de las cápsulas de gelatina normalmente contienen entre 12% y 16% de agua. Las cubiertas se fabrican en un conjunto de operaciones y posteriormente se llenan en un proceso de fabricación distinto. Las cubiertas de las cápsulas duras se fabrican mediante un proceso que consiste en la inmersión de punzones moldeados en soluciones de gelatina o hipromelosa y posteriores etapas de secado, cortado y ensamblado.

Las formulaciones en polvo para cápsulas de gelatina dura por lo general están compuestas por el fármaco y al menos un excipiente. Tanto la formulación como el método de llenado pueden afectar la liberación del fármaco. En la operación de llenado, el cuerpo y la tapa de la cubierta son separadas antes del llenado. Después de la operación de llenado, la maquinaria reensambla el cuerpo con la tapa y asegura el cierre satisfactorio de la cápsula aplicando fuerza adecuada sobre ambas piezas. Las cápsulas ensambladas se pueden sellar después del llenado usando una banda sobre la unión del cuerpo y la tapa o empleando una junta de sujeción diseñada entre la tapa y el cuerpo. (Comité de Expertos Farmacopea de los Estados Unidos, 2015)

Problemas de calidad más comunes en las cápsulas duras o de dos piezas:

Variación de peso, este constituye el problema más frecuente durante el proceso de elaboración de cápsulas de dos piezas o cápsulas duras, generando una no conformidad tras el incumplimiento de la prueba de uniformidad en las unidades de dosificación.

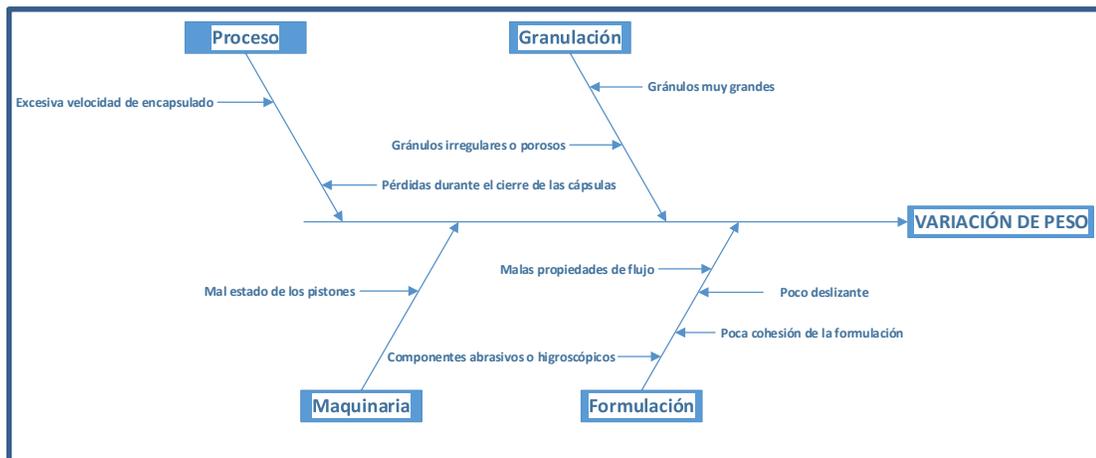


Figura 16: Diagrama de causa y efecto variación de peso en cápsulas duras, Fuente: el investigador, 2018.

Cápsulas blandas de gelatina.

Las cápsulas blandas de gelatina o cápsulas de una pieza generalmente se usan para administrar un fármaco en forma de solución o suspensión. Las formulaciones líquidas colocadas en las cápsulas de una pieza pueden ofrecer ventajas en comparación con las cápsulas con contenido seco y las tabletas en lo que respecta a lograr la uniformidad de contenido de principios activos potentes o la disolución aceptable de fármacos con poca solubilidad en agua.

Las cápsulas de una sola pieza se fabrican, llenan y sellan en un solo proceso usando la misma máquina, y se encuentran disponibles en una amplia variedad de tamaños, formas asociadas a los moldes que se utilicen. El tipo de cápsula de una pieza más común es el que se produce usando un proceso de matrices rotativas, el cual produce una cápsula con costura. Las cubiertas de gelatina blanda son un poco más gruesas que las de las cápsulas de dos piezas y pueden plastificarse mediante el agregado de polioles, tales como glicerina, sorbitol u otro material adecuado. La relación entre plastificante y gelatina se puede modificar para cambiar la flexibilidad de la cubierta, dependiendo de la naturaleza del material de llenado, su uso pretendido o las condiciones ambientales.

En la mayoría de los casos, las cápsulas de una pieza se llenan con líquidos. Por lo general, los fármacos se disuelven o suspenden en un vehículo líquido. Tradicionalmente, se empleaban vehículos oleosos, por ejemplo, aceite vegetal. Sin embargo, en la actualidad resultan más comunes los vehículos líquidos no acuosos miscibles en agua, como los polietilenglicoles de bajo peso molecular. Es posible seleccionar las propiedades fisicoquímicas del vehículo a fin de asegurar la estabilidad del fármaco y para influenciar el perfil de liberación a partir de la cubierta de la cápsula.

Problemas de calidad más comunes en las cápsulas blandas o de una pieza:

Cross-Linking o entrecruzamiento, este defecto implica la formación de enlaces químicos más fuertes que la simple unión por medio de puentes de hidrógeno y uniones iónicas entre las cadenas de gelatina, y afecta la reversibilidad térmica de la transición de solución a gel de la gelatina en la cubierta. El entrecruzamiento puede ser ocasionado por agentes presentes en el relleno de las cápsulas que reaccionan con las moléculas de la gelatina, lo cual resulta en la formación de una película en la superficie interna de la cubierta. Esta película ocasiona la imposibilidad de que pasen las pruebas de desempeño para cápsulas como son la disolución, la desintegración y la prueba de ruptura para cápsulas blandas tipificada para productos naturales. (Comité de Expertos Farmacopea de los Estados Unidos, 2015).

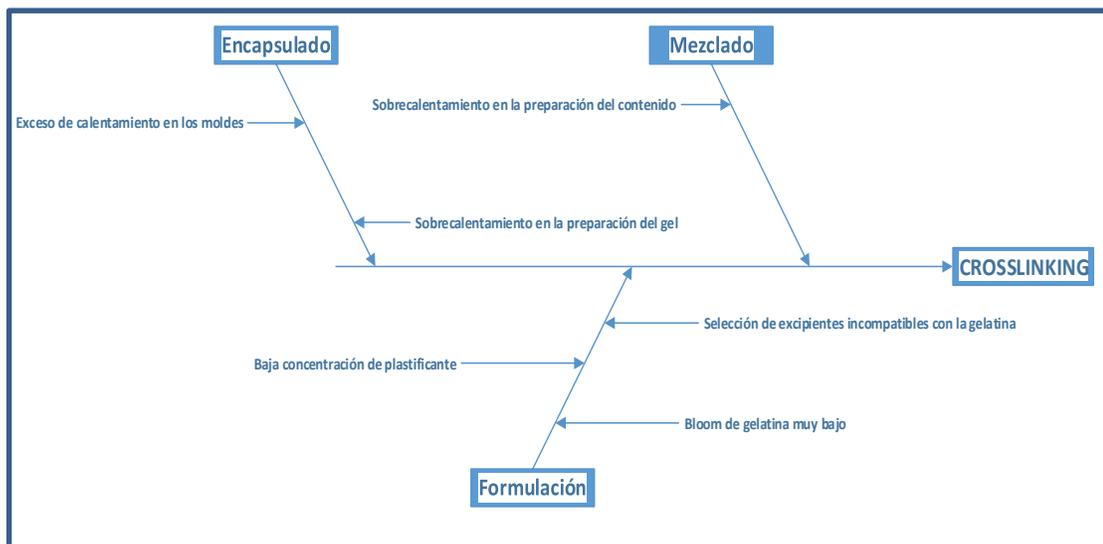


Figura 17: Diagrama de causa y efecto formación de cross-linking en cápsulas blandas de gelatina, Fuente: el investigador, 2018.

Leakers o fuga, esta no conformidad consiste en la pérdida de la suspensión o contenido de la cápsula blanda de gelatina una vez concluidas las fases de fabricación

o su procesamiento, produciéndose un vaciado total o parcial de una o muchas unidades de dosificación.

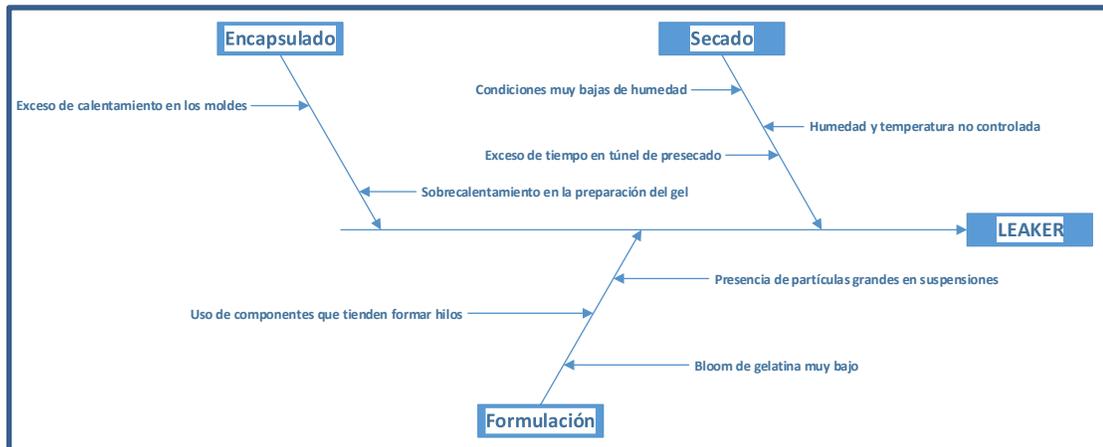


Figura 18: Diagrama de causa y efecto formación de leakers en cápsulas blandas de gelatina, Fuente: el investigador, 2018.

Deformidades, en las cápsulas blandas se refieren a deformidades cualquier irregularidad en la especificación determinada y que afecta las características visuales de la misma, entre las más comunes tenemos: forma de maní, doble cascarilla, presencia de rebaba, cierre hundido y otras irregularidades.

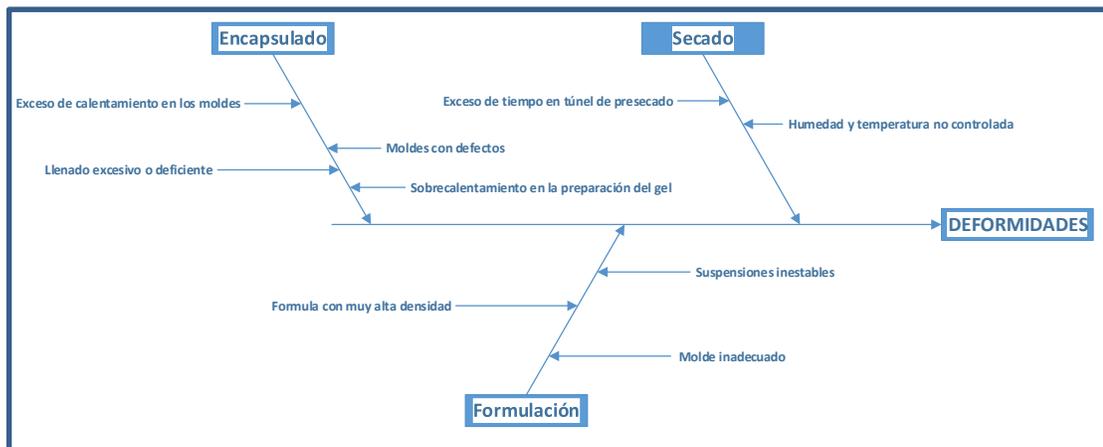


Figura 19: Diagrama de causa y efecto deformidades en cápsulas blandas de gelatina, Fuente: el investigador, 2018.

Análisis de resultados objetivo 3

Al hacer una revisión de los defectos de calidad más comunes presentados en formas farmacéuticas sólidas para administración oral se puede evidenciar que errores en la formulación independientemente de que se trate de una cápsula dura o blanda o una tableta representa la causa más común de no conformidades en estos productos. Por esto resulta de vital importancia que se entienda el sistema de gestión de la calidad en todos los ámbitos de la organización, en este caso se hace referencia a las unidades de innovación y desarrollo o de investigación, las cuales deben incorporar la calidad desde el diseño, ya sea en la selección de las materias primas que formaran parte del producto farmacéutico, como los documentos que emiten para ejecutar o extrapolar los productos a escala industrial, de forma que no se presten para ambigüedades y minimicen la incertidumbre. Otro aspecto importante es el conocimiento de los atributos críticos de calidad de cada forma farmacéutica para tenerlo en cuenta al momento de formular.

Se evidencia también que problemas asociados a como se ejecutan los procesos representan una causa común de no conformidades, esto a su vez podría generarse por las siguientes razones:

- Instrucciones de trabajo o procedimientos con errores de redacción.
- Instrucciones de trabajo o procedimientos inexistentes o muy superficiales que dejan espacio a la incertidumbre.
- Operadores mal capacitados.
- Sistemas de apoyo crítico deficientes.
- Mala estructuración de los procesos asociados a la fabricación.
- Especificaciones muy amplias o ambiguas.

Finalmente se evidencia también la importancia de la maquinaria en la elaboración de productos farmacéuticos con niveles de calidad consistente. Es en esta fase donde entran también las unidades de apoyo, como validación e ingeniería y mantenimiento a garantizar que tanto las maquinarias como los sistemas de apoyo crítico operen homogéneamente mediante los mantenimientos correctivos, los planes de mantenimiento preventivo y su cumplimiento así como las certificaciones y calibraciones establecidas.

Objetivo específico 4: Describir la validación de los sistemas de producción en una industria farmacéutica.

Dimensión: Validación

La validación se define como el establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados. Los estudios de validación son aplicables a las pruebas o métodos analíticos, los sistemas y servicios del establecimiento y procesos.

El protocolo de Validación es un conjunto de instrucciones por escrito que describe los detalles de un estudio integral planificado para investigar el funcionamiento uniforme de un nuevo sistema, un nuevo procedimiento o la aceptabilidad de un nuevo proceso antes de ejecutarlo. Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros que habrán de medirse, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. Los protocolos de validación son importantes para asegurar que se recaben pruebas documentadas a fin de demostrar que un sistema, un proceso o un método se desempeñan uniformemente en conformidad con el nivel especificado.

Validación de procesos

Para validar la reproducibilidad y consistencia de un proceso, el proceso definido completo se lleva a cabo utilizando equipos validados, de conformidad con el procedimiento establecido, por lo general tres veces como mínimo. El proceso tendrá que satisfacer en forma adecuada y uniforme todos los criterios de aceptación cada vez para que pueda considerarse un proceso validado. En muchos casos se aplican las denominadas “peores condiciones posibles” en la validación, a fin de comprobar que el proceso será aceptable en condiciones extremas. Hay ocasiones en que las peores condiciones posibles para un determinado sistema sólo pueden someterse a prueba realmente con el transcurso del tiempo, por lo que tendrán que evaluarse aplicando un programa riguroso de monitoreo a largo plazo.

Es de vital importancia que durante todos los estudios de validación de un proceso, éste se efectúe en el ambiente “real” en que tendrá lugar la producción. En otras palabras, todas las actividades periféricas normales asociadas con el proceso en cuestión deberán

llevarse a cabo mientras se efectúa la validación, por ejemplo el número de empleados que laboran en esa área, procedimientos de entrada y salida que se aplican, monitoreo ambiental y de personal realizado en las fechas prescritas, sistemas de aire funcionando según lo hacen para la fabricación regular.

Validación de limpieza y desinfección

La validación de estos procesos incluye pruebas químicas y microbiológicas de muestras obtenidas en momentos y de sitios determinados con anterioridad dentro de un área, un sistema o un equipo.

Para la validación de ciertos procesos de limpieza, los equipos o las superficies pueden exponerse a un contaminante adecuado para el objetivo que se pretende demostrar, por ejemplo una cepa específica o mezcla de cepas de microorganismos con un inóculo estandarizado. Luego se efectúa el proceso de acuerdo con los procedimientos y las especificaciones aprobados y finalmente se somete a prueba para demostrar la eficacia. La validación incluye la toma de muestras líquidas e hisopados para demostrar la presencia de productos residuales. Entre las pruebas que suelen efectuarse figuran las siguientes: pruebas de proteínas residuales, pruebas de endotoxinas, pruebas microbianas, pruebas químicas, niveles residuales de agentes limpiadores, pruebas de conductividad y pruebas de pH pertinentes con el proceso de limpieza analizado. Todas las pruebas analíticas habrán de validarse a su vez antes de utilizarse en la validación del proceso.

Al validar un proceso de limpieza, las dos consideraciones principales son qué cantidad del producto activo queda y qué cantidad residual del detergente o agente limpiador queda. Sin embargo, son muchas las pruebas que se pueden efectuar para detectar una gama de posibles contaminantes; entre ellas cabe mencionar las siguientes: presencia de microbios, presencia de excipientes, contaminación por endotoxinas, contaminación por partículas, agentes desinfectantes, lubricantes, polvo ambiental, contaminación relacionada con el equipo y agua de enjuague residual. Se deben tener en cuenta las peores condiciones posibles. Por ejemplo, si el agente limpiador residual no se distribuye uniformemente en la superficie de prueba, habrá que escoger con cuidado los puntos de prueba, por ejemplo seleccionar esquinas de difícil acceso en la maquinaria.

Validación de métodos de análisis o medición

El objetivo de la validación de métodos analíticos es demostrar que este es adecuado para el fin que persigue, el desarrollo de procedimientos de validación de métodos de análisis básicamente se orienta a 4 tipos de pruebas:

- Pruebas de identificación
- Ensayos cuantitativos para contenido de impurezas.
- Ensayos de límites para el control de impurezas.
- Ensayos cuantitativos para los principios activos u otros componentes presentes en los productos farmacéuticos.

Las características más importantes que deben estar incluidas en protocolos de validación y que representan los aspectos obligatorios que debe poseer un método de análisis para dar certeza de que es adecuado para lo que pretende medir son; exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad y rango.

Especificidad, es la capacidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de componentes que se puede esperar que estén presentes. Entre los más comunes que se toman en cuenta tenemos las impurezas, las sustancias relacionadas, y sustancias de degradación y la matriz. Existen casos en los que un procedimiento analítico no tiene suficiente especificidad dada las características de la muestra, esto puede ser compensado por uno o varios procedimientos analíticos de respaldo. La especificidad debe ser demostrada para los siguientes tipos de ensayo:

- Identificación. Para asegurar la identidad de solo un analito. Las pruebas de identificación adecuadas deberían poder discriminar entre compuestos de estructuras estrechamente relacionadas que probablemente estén presentes. La discriminación de un procedimiento puede confirmarse obteniendo resultados positivos (tal vez en comparación con un material de referencia conocido) a partir de muestras que contienen el analito, junto con resultados negativos de muestras que no contienen el analito. Además, la prueba de identificación puede aplicarse a materiales estructuralmente similares o estrechamente relacionados con el analito para confirmar que no se obtiene una respuesta positiva. La elección de tales materiales potencialmente interferentes debe basarse en un juicio científico sólido con una consideración de las interferencias que podrían ocurrir.

- Pruebas de pureza. Para garantizar que todos los procedimientos analíticos realizados permitan una declaración precisa del contenido de impurezas de un analito, es decir, pruebas de sustancias relacionadas, metales pesados, contenido de disolventes residuales, etc. Para los procedimientos cromatográficos, se deben usar cromatogramas representativos para demostrar la especificidad y los componentes individuales deben etiquetarse adecuadamente. Consideraciones similares deberían darse a otras técnicas de separación. La especificidad se puede demostrar mediante la resolución de los dos componentes que eluyen muy cerca el uno del otro. Para la prueba de impurezas, la discriminación se establece añadiendo sustancia farmacológica o producto farmacéutico con niveles apropiados de impurezas y demostrando la separación de estas impurezas individualmente y de otros componentes en la matriz de muestra.
- Ensayo (contenido o potencia). Para proporcionar un resultado exacto que permita una declaración precisa sobre el contenido o la potencia del analito en una muestra. En los casos donde se usa un ensayo no específico, se deben usar otros procedimientos analíticos de apoyo para demostrar la especificidad global. Por ejemplo, cuando se adopta una titulación volumétrica para analizar la sustancia farmacológica para la aprobación, se puede usar la combinación del ensayo y una o más pruebas adecuadas de impurezas. Para el ensayo, esto debería implicar la demostración de la discriminación del analito en presencia de impurezas y excipientes; en la práctica, esto se realiza añadiendo sustancias puras (fármaco o producto farmacéutico) con niveles apropiados de impurezas y excipientes y demostrando que el resultado del ensayo no se ve afectado por la presencia de estos materiales.

Linealidad, en un procedimiento analítico es la capacidad, dentro de un rango dado, para obtener resultados de prueba que son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra. Las pruebas de linealidad se realizan para ensayos cuantitativos de impurezas y la determinación de potencia o pureza. Se debe evaluar una relación lineal en todo el rango del método analítico. Se puede demostrar directamente en la sustancia del fármaco mediante dilución de una solución madre estándar o pesadas separadas de mezclas sintéticas de los componentes del producto farmacéutico, utilizando el procedimiento propuesto.

La linealidad debe evaluarse mediante la inspección visual de un gráfico de señales en función de la concentración del analito. Si existe una relación lineal, los resultados de las pruebas deben evaluarse mediante métodos estadísticos apropiados como el cálculo

de una línea de regresión por el método de mínimos cuadrados. En algunos casos, para obtener la linealidad entre los ensayos y las concentraciones de muestra, los datos de prueba pueden necesitar someterse a una transformación matemática antes del análisis de regresión. Los datos de la línea de regresión en sí pueden ser útiles para proporcionar estimaciones matemáticas del grado de linealidad.

Rango, es el intervalo entre la concentración superior e inferior de analito en la muestra para el que se ha demostrado que el procedimiento analítico tiene un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad. El rango especificado normalmente se deriva de los estudios de linealidad y depende de la aplicación prevista del método analítico sometido a evaluación. Se establece confirmando que el procedimiento analítico proporciona un grado aceptable de linealidad, precisión y exactitud cuando se aplica a muestras que contienen cantidades de analito dentro o en los extremos del rango especificado del procedimiento analítico.

Se deben considerar los siguientes rangos mínimos especificados:

- Para el ensayo de un principio activo o un producto farmacéutico normalmente del 80 al 120 por ciento de la concentración de la prueba.
- Para la uniformidad del contenido, cubriendo un mínimo de 70 a 130 por ciento de la concentración de prueba, a menos que esté justificado un intervalo más amplio y apropiado, basado en la naturaleza de la forma de dosificación.
- Para la prueba de disolución: 80 % a 120 % sobre el rango especificado de disolución, a menos que se trate de formas de liberación prolongada en cuyo caso deberá evaluarse desde el porcentaje mínimo de liberación en la menor medida del tiempo.
- Para la determinación de una impureza: desde el nivel de notificación de cada impureza hasta el 120% de la especificación.
- Para las impurezas que se sabe que son inusualmente potentes o que producen efectos farmacológicos tóxicos o inesperados, el límite de detección o cuantificación debe ser proporcional al nivel al que deben controlarse las impurezas.
- Cuando el ensayo y la pureza se realizan juntos como una prueba y solo se utiliza un estándar del 100%, la linealidad debe cubrir el rango desde el nivel de notificación de las impurezas hasta el 120% de la especificación del ensayo.

Exactitud, esta expresa la cercanía de acuerdo entre el valor que se acepta como un valor verdadero convencional o un valor de referencia aceptado y el valor encontrado

utilizando una metodología analítica determinada. En algunas referencias este término es referido como veracidad. Esta característica debe evaluarse en los ensayos cuantitativos de impurezas y en el ensayo de pureza o potencia.

Ensayo, pureza o potencia.

Para la evaluación de la exactitud en un método para determinar la potencia en un principio activo se puede usar alguno de las siguientes pruebas:

1. Aplicación de un procedimiento analítico a un analito de pureza conocida por ejemplo un material de referencia certificado.
2. Comparación de los resultados del procedimiento analítico propuesto con los de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud ya ha sido verificada.
3. La exactitud puede inferirse una vez que se han establecido la precisión, la linealidad y la especificidad.

Para la evaluación de la exactitud de la metodología analítica usada en la evaluación del contenido de un producto farmacéutico se pueden efectuar las siguientes determinaciones:

1. Aplicación del procedimiento analítico a las mezclas sintéticas de los componentes del producto farmacéutico a los que se han añadido cantidades conocidas del principio activo a analizar.
2. En los casos en que sea imposible obtener muestras de todos los componentes del producto farmacéutico, puede ser aceptable agregar cantidades conocidas del analito al producto farmacéutico o comparar los resultados obtenidos de un segundo procedimiento bien caracterizado.
3. La exactitud puede inferirse una vez que se han establecido la precisión, la linealidad y la especificidad.

Cuantificación de impurezas

La exactitud debe evaluarse en las muestras de materias primas o productos farmacéuticos contaminados con cantidades conocidas de impurezas. En los casos en que sea imposible obtener muestras de ciertas impurezas y productos de degradación, se considera aceptable comparar los resultados obtenidos mediante un procedimiento independiente. El factor de respuesta de la sustancia del fármaco se puede utilizar. Debe quedar claro cómo deben determinarse las impurezas individuales o totales, por ejemplo, peso o porcentaje de área, en todos los casos con respecto al analito principal.

Precisión esta expresa la cercanía de la concordancia entre una serie de mediciones obtenidas a partir de pruebas múltiples de la misma muestra homogénea en las condiciones prescritas de un procedimiento analítico. La precisión debe investigarse con muestras homogéneas y auténticas. Sin embargo, si no es posible obtener una muestra homogénea, puede investigarse utilizando muestras preparadas artificialmente o una solución de muestra. La precisión de un procedimiento analítico generalmente se expresa como la varianza, la desviación estándar o el coeficiente de variación de una serie de mediciones. Esta característica debe elaborarse para los métodos analíticos de la determinación cuantitativa de impurezas y la pureza. La precisión puede considerarse en tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

- Repetibilidad expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación durante un corto intervalo de tiempo. La repetibilidad también se denomina precisión intraensayo. La repetibilidad debe evaluarse utilizando: un mínimo de 9 determinaciones que cubren el rango especificado para el procedimiento o un mínimo de 6 determinaciones al 100% de la concentración de prueba.
- Precisión intermedia expresa las variaciones dentro del laboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos, etc. El grado en que se debe establecer la precisión intermedia depende de las circunstancias bajo las cuales se pretende utilizar el procedimiento. Se debe establecer los efectos de eventos aleatorios sobre la precisión del procedimiento analítico. Las variaciones típicas a estudiar incluyen días, analistas e instrumentos. No se considera necesario estudiar estos efectos individualmente. Se recomienda el uso de un diseño experimental en el cual se combinen 2 o más variables por prueba.
- Reproducibilidad expresa la precisión entre los laboratorios estudios colaborativos, generalmente aplicados a la estandarización de la metodología. La reproducibilidad se evalúa mediante un ensayo interlaboratorios. Esta debe considerarse en el caso de la estandarización de un procedimiento analítico, por ejemplo, para la inclusión de procedimientos en farmacopeas.

Límite de detección es la cantidad más baja de analito en una muestra que puede detectarse pero no necesariamente cuantificarse como un valor exacto con un procedimiento analítico individual. Aplica para las pruebas de límites de impurezas. Se debe presentar el límite de detección y el método utilizado para determinar el límite de detección. Si el límite se determina en base a la evaluación visual o en función de la relación señal / ruido, la presentación de los cromatogramas relevantes se considera aceptable para la justificación. Existen varios enfoques para determinar el límite de detección, dependiendo de si el procedimiento es o no instrumental.

1. Basado en la evaluación visual: La evaluación visual se puede usar para métodos no instrumentales, pero también se puede usar con métodos instrumentales. El límite de detección se determina mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito y estableciendo el nivel mínimo en el cual el analito puede detectarse de manera confiable.
2. Basado en la relación señal / ruido: Este enfoque solo se puede aplicar a procedimientos analíticos que exhiben ruido de referencia. La determinación de la relación señal / ruido se realiza comparando las señales medidas de las muestras con bajas concentraciones de analito conocidas con las de las muestras en blanco y estableciendo la concentración mínima a la que el analito puede detectarse de manera fiable.

Límite de cuantificación es la cantidad más baja de analito en una muestra que puede determinarse cuantitativamente con precisión y precisión adecuadas en un procedimiento analítico individual. El límite de cuantificación es un parámetro de ensayos cuantitativos para niveles bajos de compuestos en matrices de muestras, y se utiliza particularmente para la determinación cuantitativa de impurezas o productos de degradación. Existen varios enfoques para determinar el límite de cuantificación, dependiendo de si el procedimiento es o no instrumental.

1. Basado en la evaluación visual: esta se puede usar para métodos no instrumentales, pero también se puede usar con métodos instrumentales. El límite de cuantificación generalmente se determina mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito y mediante el establecimiento del nivel mínimo en el cual el analito puede cuantificarse con exactitud y precisión aceptables.
2. Basado en la relación señal / ruido: Este enfoque solo se puede aplicar a procedimientos analíticos que exhiben ruido de referencia. La determinación de la relación señal / ruido se realiza comparando las señales medidas de muestras con bajas concentraciones de analito conocidas con las de muestras en blanco y estableciendo la concentración mínima a la que el analito puede cuantificarse de manera fiable. Una relación señal / ruido típica es 10 a 1.

Robustez, es una medida de la capacidad de un procedimiento analítico para no verse afectado por pequeñas, pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y proporciona una indicación de su fiabilidad durante el uso normal.

La evaluación de robustez debe considerarse durante la fase de desarrollo analítico y depende del tipo de procedimiento en estudio. Debe mostrar la fiabilidad de un análisis con respecto a las variaciones deliberadas en los parámetros del método. Si las mediciones son susceptibles a variaciones en las condiciones analíticas, las condiciones analíticas deben controlarse adecuadamente o debe incluirse una declaración de precaución en el procedimiento. Una consecuencia de la evaluación de la robustez debería ser que se establece una serie de parámetros de idoneidad del sistema para garantizar que la validez del procedimiento analítico se mantenga siempre que se utilice.

Ejemplos de variaciones típicas son:

- Estabilidad de soluciones analíticas.
- Tiempo de extracción.

En el caso de la cromatografía líquida, ejemplos de variaciones típicas son:

- Influencia de las variaciones de pH en una fase móvil.
- Influencia de las variaciones en la composición de la fase móvil.
- Columnas diferentes en referencia lotes o marcas.
- Temperatura
- Tasa de flujo

Dimensión: Certificación y validación de equipos y sistemas.

Los protocolos de validación para equipos y sistemas se dividen típicamente en tres partes o fases bien definidas: certificación de la instalación, certificación operativa y certificación funcional, las cuales se abrevian CI, CO y CF respectivamente. En el caso de los sistemas y equipos, la certificación funcional a menudo se emplea como sinónimo de validación en múltiples referencias se conoce también como calificación. Dependiendo de la función y la operación de ciertos equipos, sólo se requieren certificación de la instalación y certificación operativa como es el caso de equipos cuya operación correcta es en sí mismo un indicador suficiente de su funcionamiento y que se monitorean o calibran regularmente. Otros sistemas de apoyo crítico tales como los de abastecimiento de aire, agua, vapor y los equipos importantes que desempeñan procesos cruciales, como la esterilización por calor húmedo o calor seco, la despirogenación ya sea en túnel o en horno o la liofilización, requieren cualificaciones de la instalación, operativa y funcional. En cada protocolo de CI, CO y CF se debe explicar el procedimiento exacto que hay que seguir, la información que debe

registrarse, un conjunto de criterios de aceptación y una lista de los materiales, el equipo y los documentos necesarios para efectuar la validación.

Certificación de la instalación (CI)

Este documento deberá escribirse en relación con el equipo y los sistemas de importancia crucial en el procesado que se usen dentro del establecimiento, por ejemplo, autoclave o medidor de pH. En el protocolo de CI se consignará toda la información de identificación (marca, modelo y serial), la ubicación donde estará el equipo o sistema, los requisitos de servicios básicos y cualesquiera características de seguridad del equipo.

En el protocolo de CI que se prepara para cada equipo o sistema se detallan el nombre, la descripción, los números de modelo e identificación, la ubicación, los requisitos de servicios básicos, las conexiones y toda medida de seguridad del sistema o equipo que sea preciso documentar. Se debe verificar que el producto cumpla con las especificaciones de compra y que se tenga fácil acceso a todos los planos, manuales, lista de repuestos, dirección del vendedor y prestadores de servicio así como sus números telefónicos de contacto, y cualquier otra documentación que se considere pertinente.

Certificación operativa (CO)

En este documento se describe toda la información necesaria para aportar pruebas de que todos los componentes de un sistema o de un equipo funcionan según lo especificado. Esto demanda poner a prueba todos los controles de operación normal, todos los puntos de alarma, todos los interruptores y dispositivos visualizadores, controles interactivos y cualquier otra indicación de operaciones y funciones. El documento de certificación operativa incluirá una lista de procedimientos de operación estándar (o referencias a instrucciones específicas del manual) sobre operación, mantenimiento y calibración; información sobre la capacitación de los operarios; e instrucciones sobre cualquier prueba estática o dinámica para comprobar que el equipo opera según lo previsto bajo condiciones normales. Se deben definir las especificaciones y los criterios de aceptación para todas las operaciones. El protocolo de certificación operativa incluirá información sobre la calibración del equipo o el sistema, actividades anteriores a la operación, operaciones ordinarias y sus criterios de aceptación.

Certificación funcional (CF)

Esta parte de la validación de sistemas y equipos se efectúa después de haber finalizado, examinado y aprobado las certificaciones de la instalación y operativa. En el protocolo de certificación de funcionamiento se describe el procedimiento o procedimientos necesarios para demostrar que un sistema o un equipo pueden funcionar uniformemente y cumplir las especificaciones exigidas bajo la operación ordinaria y, cuando corresponda, en las peores situaciones posibles. El protocolo de certificación del funcionamiento debe incluir una descripción de los procedimientos preliminares necesarios, las pruebas detalladas del funcionamiento que deben efectuarse, y los criterios de aceptación de cada prueba. También exige que otro equipo de apoyo utilizado durante la certificación se haya validado por ejemplo para certificar los túneles de secado para cápsulas blandas de gelatina habrá que certificar el sistema de suministro de aire caliente previamente.

Análisis de resultados objetivo 4

Al hacer revisión del concepto de validación se puede establecer una clara analogía con el concepto de aseguramiento de la calidad dándole a este proceso una vital importancia dentro del sistema de gestión pues permitirá un comportamiento homogéneo en los procesos, equipos y sistemas que den certeza de que se cumplirán con los requisitos. Esto da una clara justificación de por qué la Coordinación de Validación en la empresa tomada como unidad de análisis se encuentra adscrita a la Gerencia de Aseguramiento de la Calidad, siendo esta un pilar fundamental en la gestión de la calidad.

Analizando las distintas actividades ejecutadas por la unidad de validación se entiende como se interrelacionan los procesos, los sistemas y los equipos para dar resultados confiables razón por la cual se deben estudiar como un todo y no como partes aisladas. El siguiente flujograma sirve como resumen y ejemplo de las observaciones realizadas para describir como son los procesos de validación en una empresa del sector farmacéutico.

Para poder validar un método de manufactura, se debe demostrar que no existen agentes exógenos que afecten la calidad del producto que se pretende obtener, es por ello que la validación de los procesos de limpieza es uno de los primeros pasos que se proponen en el ciclo, ya sea para la eliminación de restos de otros productos fabricados en la misma maquinaria o microorganismos patógenos como cualquier resto de los mismos agentes de limpieza. Para ello se deben validar los métodos analíticos para poner en evidencia la presencia de microorganismos o determinar la presencia de trazas, estos

análisis a su vez deben ejecutarse con instrumentos y equipos certificados y sistemas de medición validados, por personal calificado.

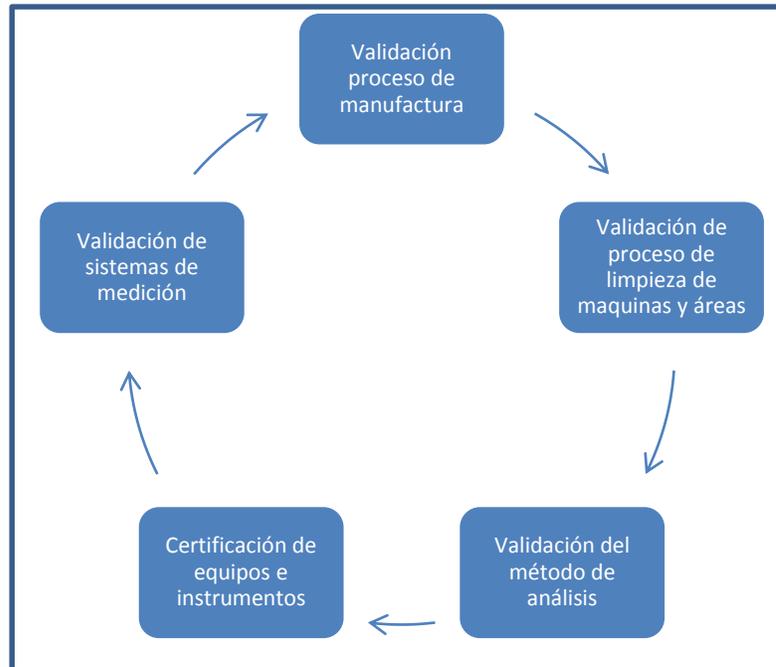


Figura 20: ciclo de validación, Fuente: el investigador, 2018.

Si se hace una evaluación de cómo se efectúa el proceso de validación de un método de análisis se evidencia la complejidad que esto representa, por lo que se puede resaltar también la importancia de un personal calificado. Esta validación representa un pilar fundamental en los procesos de control de la calidad, ya que al contar con métodos de evaluación o análisis validados se reduce el riesgo de errores analíticos que puedan ocasionar la liberación de lotes no conformes o la retención o gastos analíticos en reanálisis de lotes conformes. De igual forma la calificación o certificación de los instrumentos y sistemas de medición presentes en el laboratorio de control de calidad debe incluirse en el plan maestro de validación, no solo para la compra de nuevos equipos sino para garantizar la trazabilidad metrológica de los instrumentos de uso regular e incluso de los equipos auxiliares al analista como pueden ser los baños de María, baños ultrasónicos, planchas de agitación/calentamiento, etc.

Objetivo específico 5: Describir los pasos para el diseño y desarrollo de un producto farmacéutico.

Dimensión: Formulación

Calidad por diseño: Un enfoque sistemático del desarrollo que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión de productos y procesos y el control de procesos, basado en la evidencia científica y gestión de riesgos.

El objetivo del desarrollo farmacéutico o formulación es diseñar un producto de calidad y su proceso de fabricación para entregar consistentemente el rendimiento deseado del producto. La información y el conocimiento obtenido del desarrollo farmacéutico los estudios y la experiencia de fabricación proporcionan una comprensión científica para apoyar el establecimiento del diseño, especificaciones y controles de fabricación.

La información de los estudios de desarrollo farmacéutico puede ser una base para la gestión de la calidad. Es importante reconocer que la calidad no puede probarse en productos sino que debe ser incorporada por diseño. Cambios en la formulación y fabricación los procesos durante el desarrollo y la gestión del ciclo de vida deben considerarse como oportunidades para obtener conocimientos adicionales y apoyar aún más el proceso de formulación.

Características del principio activo.

Las propiedades fisicoquímicas y biológicas del principio activo que puede influir en el rendimiento del producto farmacéutico y su capacidad de fabricación, así como en sus atributos de calidad y su eficacia. Algunas de las propiedades fisicoquímicas y biológicas que necesitan ser tomadas en cuenta tenemos:

- Solubilidad
- Contenido de agua
- Tamaño de partícula
- Estructura cristalina
- Actividad biológica y permeabilidad
- Atributos microbiológicos
- Estructura química
- Sustancias relacionadas.
- Estabilidad
- Incompatibilidades

- Condiciones de almacenamiento.
- Propiedades farmacodinámicas.
- Propiedades farmacocinéticas.
- Rango terapéutico.

En productos farmacéuticos que contienen más de un principio activo todas estas propiedades deben evaluarse individualmente y en la combinación de todos.

Características de los excipientes:

Los excipientes elegidos, su concentración y las características que pueden influenciar el desempeño del producto farmacéutico como por ejemplo la estabilidad y la biodisponibilidad así como la capacidad de fabricación debe revisarse en relación con la función respectiva de cada excipiente.

Esto debería incluir todas las sustancias utilizadas en la fabricación del medicamento, ya sea que aparezcan en el producto terminado o no como sucede con algunos solventes y ayudas de procesamiento. La compatibilidad de cada excipiente con otros excipientes. La habilidad del excipiente, por ejemplo, antioxidantes, potenciadores de la penetración, disgregantes, liberación agentes de control, para proporcionar su funcionalidad prevista, y para realizar a lo largo de la vida útil prevista del producto farmacéutico, también debe demostrarse. La información sobre el desempeño del excipiente se puede utilizar, según corresponda, para justificar la elección, la calidad y atributos del excipiente. Deben considerarse de igual forma sus propiedades químicas y microbiológicas al menos las que guarden estrecha relación con el producto a desarrollar.

Definición de especificaciones

Se debe proporcionar un resumen que describa el desarrollo de la formulación, incluida la identificación de aquellos atributos que son críticos para la calidad del medicamento teniendo en cuenta el uso previsto y la vía de administración. La información de diseños experimentales formales puede ser útil para identificar variables que interactúan que podrían ser importantes para garantizar la calidad del producto farmacéutico.

El resumen debe resaltar la evolución del diseño de la formulación desde el concepto inicial hasta el diseño final. Este resumen también debe tomar en consideración la elección de los componentes del producto farmacéutico como las propiedades de la sustancia activa, los excipientes, sistema envase-cierre y cualquier dispositivo de

dosificación relevante, el proceso de fabricación. En algunos casos puede incluirse el conocimiento adquirido del desarrollo de un producto similar.

Cualquier tipo de excipiente incluido en la fórmula del lote de prueba debe estar justificado en esta sección del resumen; esta justificación a menudo se puede basar en la experiencia adquirida durante el desarrollo o la fabricación. Una vez realizado todo este estudio se hará la definición de especificaciones con las que se evaluará la calidad del producto final.

Las especificaciones deben estar presentadas en un documento redactado de forma tal que no existan ambigüedades o que estén sujetas a diferencias de criterios entre las partes involucradas.

Selección del sistema envase-cierre.

Cuando se hace referencia al sistema envase-cierre o sistema de envasado se define como el conjunto de los componentes de los envases que contienen y protegen el producto farmacéutico e incluye los componentes de los envases primarios (que está en contacto directo con la formulación) y los componentes de los envases secundarios (que no está en contacto directo con la formulación), si éstos últimos se utilizaran para ofrecer protección adicional.

La regla principal es que los envases no deben interactuar física o químicamente con los productos farmacéuticos de modo que se ocasione el incumplimiento de sus requisitos de seguridad, identidad, contenido, calidad o pureza. Para su selección se tomará en cuenta los siguientes aspectos:

- Forma Farmacéutica
- Condiciones de almacenamiento
- Requerimientos de mercadeo
- Estabilidad de la formulación

Dimensión. Método de manufactura

El programa de desarrollo del proceso de fabricación o la mejora del proceso la técnica de manufactura debe identificar cualquier parámetro crítico del proceso que deba ser monitoreado o controlado (por ejemplo, punto final de granulación) para garantizar que el producto final cumpla con la calidad especificada.

Maquinaria:

La maquinaria o equipos requeridos para usarse en la manufactura de productos farmacéuticos deben cumplir con las siguientes características:

- Deben estar diseñados para la manufactura de productos farmacéuticos, minimizando el riesgo de cometer errores.
- Deben ser de fácil limpieza para reducir el riesgo de contaminación cruzada.
- Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.

Lotes pilotos:

Existen diferencias significativas entre los procesos de fabricación utilizados para producir lotes para ensayos o lotes piloto o con la finalidad de ser utilizados para los estudios de estabilidad. Debe documentarse la influencia de las diferencias en el rendimiento, manufacturabilidad y calidad del producto. La información debe ser presentada en una forma que facilita la comparación de los procesos y el lote correspondiente analiza información. La información debe incluir:

- La identidad (por ejemplo, número de lote) y uso de los lotes producidos (por ejemplo, estabilidad).
- El sitio de fabricación.
- Tamaño del lote
- Cualquier diferencias significativas del equipo (por ejemplo, diseño diferente, principio de funcionamiento, tamaño).
- Condiciones de operación de la maquinaria.

Definición de controles en proceso

La selección, el control y cualquier mejora del proceso de fabricación deben ser explicados. Es importante considerar los atributos críticos de la formulación, junto con las opciones de proceso de fabricación disponibles, para abordar la selección del proceso de fabricación y confirmar la idoneidad de los componentes. Debe discutirse la idoneidad del equipo utilizado para los productos previstos. Los estudios de desarrollo de procesos deberían proporcionar la base para la mejora del mismo, así como la validación del proceso, verificación continua del proceso y cualquier requisito

de control de procesos cuando corresponda, dichos estudios deberían abordar atributos microbiológicos, físicos y químicos. El conocimiento adquirido de los estudios de desarrollo de procesos se puede utilizar, según corresponda, para justificar las especificaciones del producto.

Dimensión: método de análisis

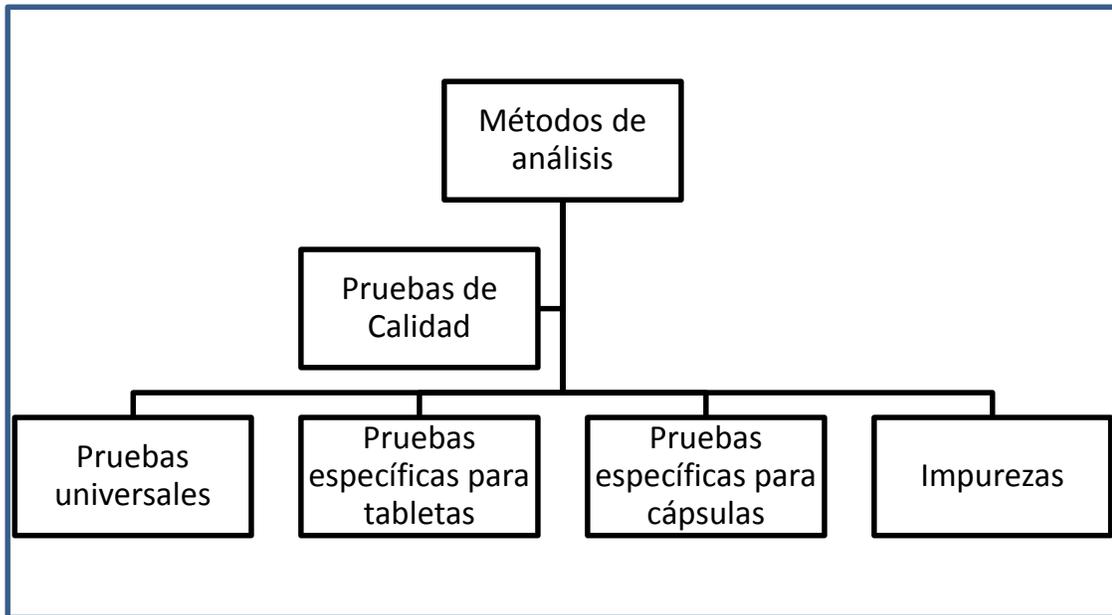


Figura 21: elementos de un método de análisis para formas farmacéuticas sólidas para administración oral. Fuente. El investigador, 2018.

El método analítico se refiere a la forma de realizar el análisis. Debe describir en detalle los pasos necesarios para realizar cada prueba analítica. Esto puede incluir, pero no se limita a: la muestra, el estándar de referencia y las preparaciones de reactivos, el uso del aparato o instrumentos, la generación de la curva de calibración y el uso de las fórmulas para el cálculo.

Las pruebas de calidad para medicamentos orales se dividen en dos categorías: la primera son pruebas universales que se aplican a todos los medicamentos orales y la segunda son pruebas específicas cuya inclusión debe considerarse para tipos específicos de productos orales.

Pruebas universales para medicamentos orales: Los atributos de calidad del producto para formas farmacéuticas orales son importantes para asegurar que los productos comercializados cumplan con los requisitos mínimos de calidad. Las pruebas

universales deben aplicarse a todas las formas farmacéuticas para administración oral y deben incluir descripción, identificación, contenido o valoración e impurezas.

Descripción: esta tiene un carácter general y no constituye una norma en sí misma pero puede representar la primera evidencia de un defecto de calidad que afecte la integridad de la formulación.

Identificación: son un grupo de pruebas orientadas a confirmar que el artículo contiene el fármaco declarado en la etiqueta, entre los métodos más usados para la identidad son identificación espectrofotométrica, espectroscopía en el infrarrojo cercano y técnicas cromatográficas.

Valoración: es una prueba específica e indicadora de la estabilidad para determinar la potencia o contenido de los principios activos del medicamento. Deben tomarse en cuenta varias consideraciones para desarrollar un método de valoración, por ejemplo cuando se utilizan técnicas de menor especificidad como las determinaciones volumétricas, se debe asegurar mediante otros procedimientos analíticos la capacidad de detectar cualquier especie interferente. Generalmente se define como criterio de aceptación el rango 90% - 110 % del contenido declarado del principio activo, pero existen casos en medicamentos con un estrecho índice en los que ese rango se reduce a un 95% - 105% del declarado.

Impurezas: El fármaco y los excipientes usados en la fabricación del producto pueden presentar impurezas del proceso, subproductos sintéticos y otras impurezas inorgánicas y orgánicas. Los límites de dichas impurezas básicamente se definen tomando en cuenta los criterios de su toxicidad. Existe la posibilidad de que ocurra degradación durante la fabricación del producto y durante su vida útil, la cual, entre otros factores, puede resultar de la degradación del fármaco o de interacciones entre el fármaco y los excipientes. De igual forma del fármaco con las condiciones medioambientales como humedad y temperatura. Un proceso inestable o agresivo para la molécula puede acelerar el proceso de descomposición incrementando la concentración de las sustancias de degradación. De igual forma puede ocurrir por incompatibilidades con los componentes de la fórmula o condiciones inadecuadas de almacenamiento. Las monografías individuales o los proveedores de materias prima para la industria farmacéutica a través de la declaración de su ruta de síntesis pueden también declarar las impurezas consecuencia de reacciones incompletas así como solventes residuales así como sus límites.

Pruebas específicas para tabletas y cápsulas:

Contenido volátil (humedad): existen casos en los que la presencia de humedad u otro material volátil puede tornarse crítica para la calidad del producto final, para su determinación se utilizan básicamente dos técnicas la de pérdida en secado y determinación de humedad por el método de Karl Fisher.

Desintegración: Esta prueba mide el tiempo que tarda en desintegrarse la unidad de dosificación en un medio acuoso, cuando se declara en la metodología analítica, la prueba de desintegración se usa únicamente como una prueba de control de calidad y no como una prueba de desempeño del producto.

Friabilidad: La friabilidad determina la capacidad de las tabletas para soportar las tensiones mecánicas y su resistencia a la formación de astillas y a la abrasión en la superficie. Esta se determina por la diferencia en masa de un grupo determinado de comprimidos luego de un ensayo por un tiempo determinado en un instrumento diseñado para tal fin, que se conoce como friabilizador. Esta prueba aplica a la mayoría de tabletas sin recubierta.

Disolución: esta prueba va orientada a unidades de dosificación oral como tabletas o cápsulas y se basa en determinar el porcentaje del principio activo o los principios activos definidos como indicadores que se disuelve completamente en un medio líquido en condiciones específicas de operación y a 37°C.

Dimensión: Estabilidad

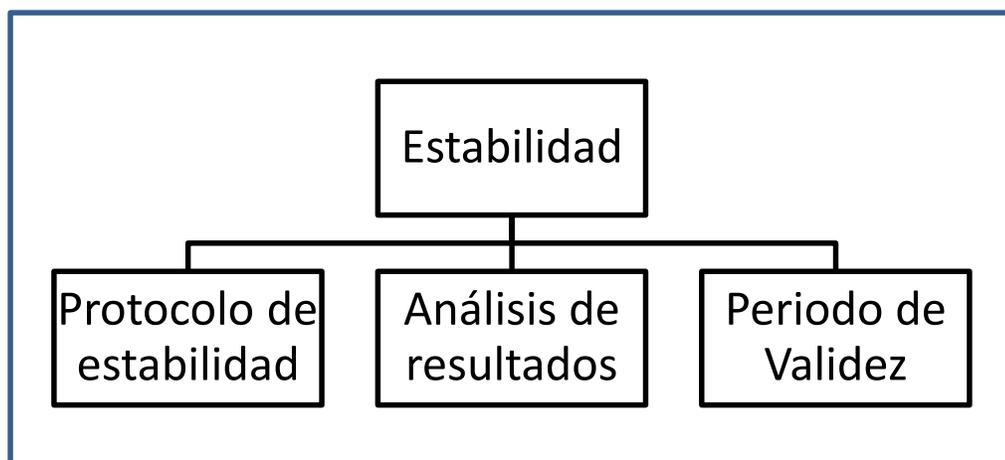


Figura 22: descripción de la estabilidad para un producto farmacéutico.

Estabilidad

Capacidad de un producto de mantener las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía de un principio activo o de un producto farmacéutico, que aseguren sus propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas dentro de límites especificados.

Estudio de estabilidad

Serie de pruebas relacionadas con las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un principio activo o un producto farmacéutico para obtener información sobre su estabilidad, a fin de definir su período de eficacia en determinadas condiciones de envase y almacenamiento.

Protocolo de estabilidad

El protocolo de estabilidad es un documento que se elabora previo a la formulación del producto farmacéutico, en este se describe cómo será el estudio de estabilidad.

Los estudios de estabilidad deben diseñarse a la luz de las características de estabilidad del principio activo, así como de las condiciones climáticas de la zona donde será comercializado.

El estudio debe diseñarse de manera tal que de él se obtenga la información necesaria para los objetivos que se persigue. El protocolo de estabilidad constituye un documento que respalda los resultados de los estudios de estabilidad presentados para fines de registro y puede ser exigido para la inspección y control por parte de la Autoridad Sanitaria.

En resumen del protocolo debe incluir:

1. Identificación del producto
 - Nombre
 - Forma farmacéutica
 - Dosis
2. Datos de los lotes
 - Lugar de fabricación
 - Fecha de fabricación
 - Número de serie
 - Tamaño de la serie (unidades)

- Material de Envase
3. Condiciones del estudio acá se define si será un estudio en condiciones naturales (las cuales deberán ser las mismas que el país donde se comercializará el producto farmacéutico) o condiciones de estrés o aceleradas:
 - Temperatura y margen de tolerancia
 - Humedad y margen de tolerancia (para envases no impermeables)
 - Otras, como por ejemplo: luz, disposición del producto.
 4. Características a evaluar
 - Organolépticas
 - Físicas
 - Químicas
 - Biológicas
 - Microbiológicas
 5. Método de análisis
 - Físico
 - Químico
 - Biológico
 - Microbiológico
 6. Tiempos de análisis (muestreo proyectado)

Evaluación de datos en el estudio de estabilidad

Se debe adoptar un enfoque sistemático en la presentación y evaluación de la información sobre la estabilidad, que debe incluir, según proceda, resultados del examen físico, pruebas químicas, biológicas y microbiológicas, incluidos los atributos particulares de la forma de dosificación.

El propósito del estudio de estabilidad es establecer, basado en pruebas de un mínimo de tres lotes del medicamento, una vida útil y las instrucciones de almacenamiento de la etiqueta aplicables a todos futuros lotes del producto farmacéutico fabricado y envasado en condiciones similares. El grado de variabilidad de los lotes individuales afecta la confianza que un lote de producción futuro se mantendrá dentro de las especificaciones de su periodo de vida.

Donde los datos muestran tan poca degradación y tan poca variabilidad que es aparente al mirarlos que se le otorgará la vida útil solicitada, es normalmente innecesario pasar por el análisis estadístico formal; proporcionando una justificación para la omisión debería ser suficiente. Un enfoque para analizar datos de un atributo cuantitativo que

se espera que cambie con el tiempo es determinar el tiempo en el que el límite de confianza se cruza con el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que el lote la variabilidad es pequeña, es ventajoso combinar los datos para estimar. Esto se puede hacer aplicando primero pruebas estadísticas apropiadas a las pendientes de regresión. Si no es apropiado combinar datos de varios lotes, la vida útil general debe basarse en el tiempo mínimo que se puede esperar que un lote permanezca dentro de los criterios de aceptación.

Deben emplearse métodos estadísticos para probar la bondad del ajuste en todos los lotes a la línea o curva de degradación asumida. Extrapolación limitada de los datos en tiempo real de la condición de almacenamiento a largo plazo más allá del rango observado para extender la vida útil se puede emprender en la aprobación tiempo, si está justificado. Esta justificación debe basarse en lo que se conoce sobre el mecanismo de degradación, los resultados de las pruebas en condiciones aceleradas, tamaño de lote, existencia de datos de soporte de estabilidad de soporte, etc. Sin embargo, esta extrapolación supone que la misma degradación la relación continuará aplicando más allá de los datos observados. Cualquier evaluación debe considerar no solo el ensayo sino también los productos de degradación y otros atributos apropiados.

Periodo de validez

También denominado período de fecha de caducidad; es el período de tiempo durante el cual se espera que un producto farmacéutico permanezca dentro de especificaciones de vida útil aprobada, siempre que se almacene bajo las condiciones definido en la etiqueta del sistema envase cierre.

Una vez se haya analizado y presentado los datos que soportan el estudio de estabilidad para un producto farmacéutico nuevo, la autoridad sanitaria al hacer el análisis de los resultados será quien defina el periodo de validez el cual puede ser:

- Periodo de validez tentativo: el cual se otorga cuando se presentan datos obtenidos durante un periodo de 6 meses en condiciones naturales para la zona climática donde se efectuará el registro y en condiciones de estrés o condiciones aceleradas, el cual no tendrá una vigencia mayor de 24 meses.
- Periodo de validez definitivo: el cual se otorga cuando se presentan los datos de 3 lotes analizados durante 36 meses o el periodo de vigencia que se pretende solicitar donde se demuestra mediante pruebas programadas a los primeros 3 lotes de fabricación del producto que el mismo permanece con todos sus atributos de calidad en dicho lapso de tiempo.

Análisis de resultados objetivo 5

Las unidades de innovación y desarrollo constituyen el primer paso en el diseño de procesos, sistemas y productos farmacéuticos que cumplan con los estándares de calidad y con las regulaciones en cuanto a seguridad, inocuidad y eficacia de los medicamentos. Es por ello que la inclusión del concepto de calidad desde el diseño toma cada vez más importancia en la actualidad. El siguiente diagrama resume los pasos a seguir para el desarrollo de un producto farmacéutico:

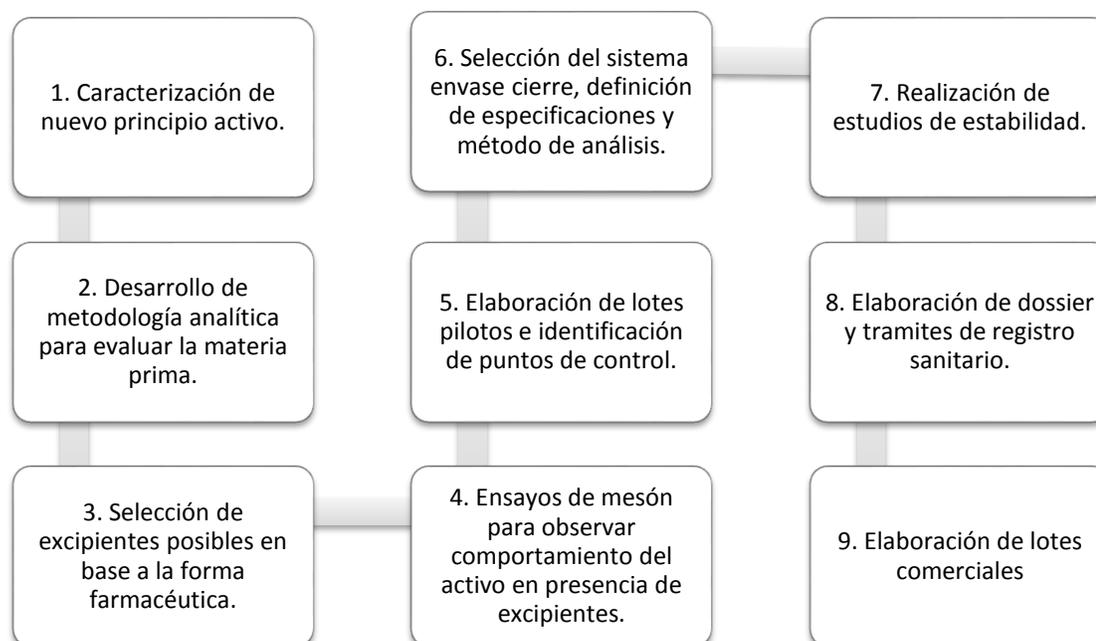


Figura 23: pasos para el desarrollo de un producto farmacéutico. Fuente el investigador, 2018.

Al observar el diagrama resumen del desarrollo de un producto farmacéutico y las diversas funciones de las unidades de innovación se evidencia la interdependencia con todas las unidades dentro de una empresa del sector farmacéutico.

1. Antes de la caracterización del principio activo surge el enlace con las unidades de mercadeo que identifican una nueva necesidad terapéutica y sugieren el inicio de la investigación para desarrollar un producto. Acá surge un nuevo enlace con las unidades de compra o procura para acceder a los insumos necesarios para la formulación.
2. En el desarrollo de la metodología analítica para esa nueva materia prima surge nuevamente el enlace con la unidad de compras para la adquisición de

materiales de referencia y reactivos. También con los departamentos de validación para garantizar el correcto funcionamiento de los instrumentos y sistemas de medición, que den origen a métodos validados.

3. En la fase de selección de excipientes, se integran los departamentos de almacén para suministrar materias primas de las que ya se tiene experiencia en dicha organización o con la unidad de compras cuando se tengan necesidades diferentes.
4. En los ensayos de mesón los formuladores determinan posibles incompatibilidades del principio activo con los excipientes propuestos así como su comportamiento general, en esta fase empieza el establecimiento de ciertas especificaciones y controles en proceso.
5. En la elaboración de lotes pilotos surge el enlace con el área de producción en la que esta presta sus maquinarias para probar el comportamiento de la formula en las mismas y la obtención del producto deseado con la tecnología disponible, en este paso se establecen más puntos de control.
6. Una vez se obtiene un producto a granel se lleva a un sistema de envase/cierre y se establecen las especificaciones y el método analítico para la evaluación de la calidad en el producto terminado.
7. En esta fase el producto terminado es llevado a las cámaras de estabilidad en la que es evaluado en unos periodos de tiempo determinados y descritos en el protocolo de estabilidad y cuya calidad es evaluada en cada punto con la metodología analítica desarrollada.
8. Una vez concluidos los estudios de estabilidad se procede a la elaboración del dossier o expediente de registro para ser presentado ante la autoridad sanitaria y obtener así el número de registro y el periodo de vigencia tentativo del mismo.
9. Esta fase también llamada escalamiento se preparan los primeros lotes industriales para su distribución y comercialización.

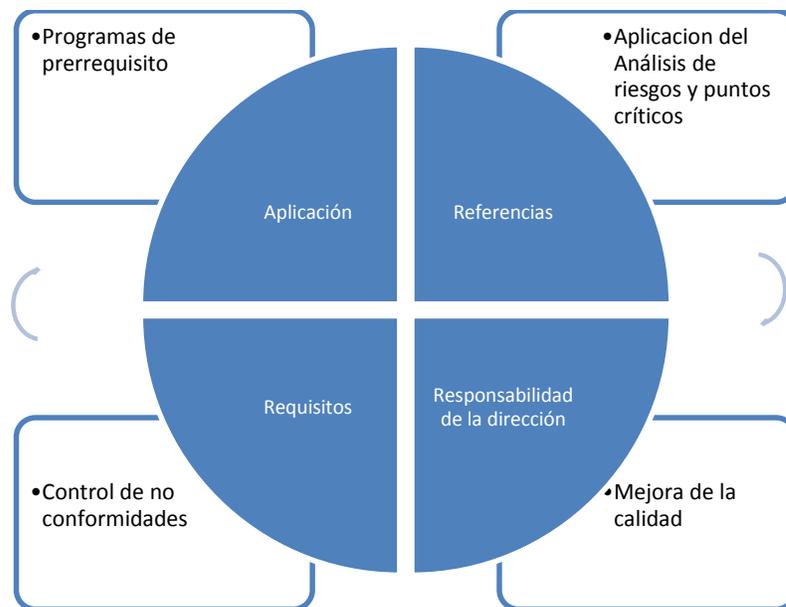
Es importante el entendimiento de las funciones y los pasos realizados por las unidades de investigación, innovación o desarrollo para así poder integrarlos en todo el sistema de gestión de la calidad.

V. LA PROPUESTA

Analizando los datos recolectados tanto en fuentes documentales como utilizando la técnica de observación y revisión en la empresa determinada como unidad de análisis se procede ahora a integrar dichos aportes con el sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control para generar un propuesta que sea aplicable a industrias del sector farmacéutico en Venezuela, para dar respuesta al objetivo general de esta investigación.

El sistema está integrado con la siguiente estructura.

1. Campo de aplicación
2. Referencias legales y normativas
3. Requisitos de gestión de la calidad
4. Responsabilidad de la dirección
5. Programas de prerrequisitos
 - 5.1. Buenas prácticas de manufactura
 - 5.2. Buenas prácticas de laboratorio
 - 5.3. Validación en la industria farmacéutica
6. Aplicación del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos
 - 6.1. Desarrollo de productos farmacéuticos
7. Control de no conformidades
8. Mejora de la calidad.



1. CAMPO DE APLICACIÓN

Este sistema especifica los requisitos para la manufactura de productos farmacéuticos que cumplan con los requisitos de inocuidad y eficacia para lo que fueron diseñados, haciendo un uso eficiente de los recursos.

Es aplicable a empresas manufactureras del sector farmacéutico ubicadas en Venezuela que tengan en su estructura organizativa unidades de investigación o innovación y desarrollo.

Este sistema pretende dar directrices para:

- Dar cumplimiento al marco regulatorio que rige el sector.
- Garantizar la fabricación de medicamentos inocuos.
- Garantizar la fabricación de medicamentos eficaces.
- Hacer uso eficiente de los recursos.
- Integrar los procesos de la organización en un sistema.
- Cumplir con los prerrequisitos necesarios para instalar un sistema de HACCP
- Hacer un control sobre las no conformidades.
- Mejorar la calidad.

2. REFERENCIAS LEGALES Y NORMATIVAS

Para la aplicación de este sistema de gestión deben tomarse en cuenta los requisitos legales que rigen la manufactura de productos farmacéuticos así como otras normas que dan directrices para la gestión de la calidad.

- Constitución de la República Bolivariana de Venezuela
- Ley Orgánica de la Salud
- Ley de Medicamentos
- Ley del Sistema Venezolano para la Calidad.
- Ley del Ejercicio de la Farmacia.
- Ley de Colegiación Farmacéutica.
- Informe 32, 34 y 37 de la Organización Mundial de la Salud
- Buenas Prácticas de Laboratorio de la OMS
- Norma ISO 22000:2005
- Norma ISO 9001:2015

2.1. Glosario de términos

Acción correctiva

Es aquella acción tomada frente a una no conformidad orientada a eliminar la causa de la no conformidad.

Acción correctora

Es aquella acción orientada a eliminar directamente una no conformidad o incumplimiento.

Calibración

Operación que bajo condiciones especificadas establece, en una primera etapa, una relación entre los valores y sus incertidumbres de medida asociadas obtenidas a través de los patrones de medida, y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas y, en una segunda etapa, utiliza esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medida a partir de una indicación.

Especificidad,

Es la capacidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de componentes que se puede esperar que estén presentes. Entre los más comunes que se toman en cuenta tenemos las impurezas, las sustancias relacionadas, y sustancias de degradación y la matriz.

Exactitud

Esta expresa la cercanía de acuerdo entre el valor que se acepta como un valor verdadero convencional o un valor de referencia aceptado y el valor encontrado utilizando una metodología analítica determinada. En algunas referencias este término es referido como veracidad.

Límite crítico

Criterio que diferencia la aceptabilidad de la inaceptabilidad.

Límite de alerta

Criterio que sirve como advertencia cuando un punto crítico podría salirse de control si no se toma una acción correctiva.

Límite de cuantificación

Es la cantidad más baja de analito en una muestra que puede determinarse cuantitativamente con precisión y precisión adecuadas en un procedimiento analítico individual.

Límite de detección

Es la cantidad más baja de analito en una muestra que puede detectarse pero no necesariamente cuantificarse como un valor exacto con un procedimiento analítico individual.

Linealidad

En un procedimiento analítico es la capacidad, dentro de un rango dado, para obtener resultados de prueba que son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra.

Medicamento seguro

Es aquel cuya producción, distribución, almacenamiento y dispensación han observado las normas de calidad que permiten garantizar que, efectivamente, el producto es capaz de brindar los efectos terapéuticos para los que ha sido indicado.

Precisión

Esta expresa la cercanía de la concordancia entre una serie de mediciones obtenidas a partir de pruebas múltiples de la misma muestra homogénea en las condiciones prescritas de un procedimiento analítico. La precisión de un procedimiento analítico generalmente se expresa como la varianza, la desviación estándar o el coeficiente de variación de una serie de mediciones.

Peligro

Agente biológico, químico o físico presente en el alimento, o bien la condición en que éste se halla, que puede causar un efecto adverso para la salud.

Precisión

Proximidad entre los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones especificadas.

Programa prerrequisitos

Condiciones y actividades básicas que son necesarias para mantener a lo largo de toda la cadena de fabricación un ambiente higiénico apropiado para la producción, manipulación y provisión de medicamentos seguros. En la industria farmacéutica podemos resaltar las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Documentación, entre otras.

Programas prerrequisitos operativos

Identificado por el análisis de peligros como esencial para controlar la probabilidad de introducir riesgos relacionados con la obtención de medicamentos seguros y la contaminación o proliferación de peligros en los productos o en el ambiente de producción.

Punto crítico de control

Etapas en las que puede aplicarse un control y que es esencial para prevenir o eliminar un riesgo potencial para la obtención de medicamentos seguros o para reducirlo a un nivel aceptable.

Rango

Es el intervalo entre la concentración superior e inferior de analito en la muestra para el que se ha demostrado que el procedimiento analítico tiene un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad. El rango especificado normalmente se deriva de los estudios de linealidad y depende de la aplicación prevista del método analítico sometido a evaluación.

Robustez

Es una medida de la capacidad de un procedimiento analítico para no verse afectado por pequeñas, pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y proporciona una indicación de su fiabilidad durante el uso normal.

Verificación

Aportación de evidencia objetiva de que un elemento satisface los requisitos especificados.

3. REQUISITOS DE LA GESTIÓN DE LA CALIDAD

3.1. Estructura organizativa.

- a. Se debe contar con una estructura de Garantía de Calidad autónoma e independiente de los procesos de manufactura, la cual debe tener a su vez unidades de Control de la Calidad, Aseguramiento de la Calidad, Validación y Documentación.
- b. Formación del equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos este es comparable al equipo de HACCP, el mismo debe contar con un recurso humano multidisciplinario de las distintas unidades de Compras, Producción, Recursos Humanos, Ingeniería y Mantenimiento, Tecnología e Información, Innovación y Desarrollo y Calidad, de forma tal de definir las políticas, los objetivos y la contribución de cada área dentro de la obtención de productos seguros para el usuario final.

3.2. Documentación:

- Se debe contar con un manual de normalización que de directrices sobre cómo se deben estructurar los manuales, procedimientos, instrucciones y formularios.
- Deben estar definidas las responsabilidades en todas las actividades, procesos y sistemas.
- Debe existir una figura asociada a la gestión de la calidad encargada del control de los documentos.
- Debe mantenerse registros o información documentada que sirva como evidencia del cumplimiento de las normas y asuntos regulatorios.
- Debe expresarse de que forma y como se almacenan los registros generados en el sistema de gestión.
- Debe estar controlado todo documento que se genere, así como las copias que se emitan de forma tal de que todas las partes interesadas reciban las actualizaciones simultáneamente cuando sean implementadas.

- Deben definirse claramente en las instrucciones de trabajo quienes son los custodios de los registros y el tiempo de almacenamiento como archivo activo de los mismos.
- Evitar el uso de documentos no controlados, obsoletos y que puedan afectar la obtención de medicamentos seguros.
- Todos los registros deben estar legibles y fácil de recuperar e identificar.

3.3. Generalidades

En la organización se debe:

- Tener un sistema de planificación que permita gestionar los procesos de forma organizada.
- Asegurarse que todo riesgo de obtención de un medicamento no seguro sea identificado, comunicado y minimizado.
- Comunicar las políticas y objetivos de la calidad y verificar la alineación de todas las partes con su cumplimiento.
- Evaluar periódicamente el sistema de gestión para identificar problemas, asegurando así la obtención de medicamentos seguros y la mejora continua.

4. RESPONSABILIDAD DE LA DIRECCIÓN

4.1. Responsabilidades generales de la dirección.

La alta dirección debe dar evidencia de su compromiso con la gestión de la calidad y la obtención de medicamentos seguros:

- a. Mostrando que la misión de la organización apoyan la gestión de la calidad.
- b. Comunicando a la organización la importancia de cumplir los requisitos del sistema de gestión los requisitos legales y reglamentarios, así como los requisitos del cliente relacionados con la obtención de medicamentos seguros.
- c. Estableciendo la política de la calidad.
- d. Llevando a cabo las revisiones por la dirección.
- e. Asegurando la disponibilidad de recursos.

4.2. Política de la calidad y obtención de medicamentos seguros.

La alta dirección debe definir, documentar y comunicar la política de la calidad y obtención de medicamentos seguros, asegurándose que la misma:

- a. Se integra con la misión y la visión del negocio.
- b. Es aplicable a las operaciones que realiza la empresa.

- c. Ayuda a dar cumplimiento a los requisitos legales y reglamentarios.
- d. Es conocida en todos los niveles de la organización.
- e. Se revisa conforme cambian las estrategias de la organización o el entorno.
- f. Su cumplimiento puede medirse mediante unos objetivos de la calidad.

4.3. Líder del equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos.

Debe asegurarse que exista un líder para el equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos con autoridad para.

- a. Dirigir el equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos.
- b. Asegurarse de la formación y educación pertinente de los miembros del equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos.
- c. Asegurar que se establece, implementa, mantiene y actualiza el sistema de gestión de la calidad y riesgos.
- d. Informar a la alta dirección de la organización sobre la eficacia y adecuación del sistema de gestión de la calidad y riesgos.

4.4. Comunicación

a. Comunicación externa.

Para asegurarse de que a través de la cadena de fabricación está disponible la suficiente información sobre los temas que conciernen a la calidad y obtención de medicamentos seguros, la organización debe establecer, implementar y mantener herramientas eficaces para comunicarse con:

- Proveedores y prestadores de servicio.
- Clientes o consumidores.
- Entes reguladores.
- Otras partes interesadas.

b. Comunicación interna.

La organización debe establecer, implementar y mantener pautas eficaces para la comunicación con el personal sobre las cuestiones que afectan la obtención de medicamentos seguros, asegurando la oportuna comunicación de los cambios realizados en.

- Productos nuevos.
- Materias primas o proveedores.
- Sistemas, locales y equipos de producción.
- Programas de limpieza y desinfección.
- Métodos de manufactura.

- Cambios en las especificaciones.
- Quejas y reclamos.

4.5. Preparación ante emergencias.

En la organización se debe estar preparado ante emergencias, accidentes o imprevistos que pudieran afectar la obtención de medicamentos inocuos.

4.6. Revisión por la dirección.

La alta dirección debe revisar a intervalos planificados el sistema de gestión de la calidad y riesgos para asegurarse de su conveniencia, adecuación y eficacia continuas. Debe revisarse lo siguiente.

- Las acciones de seguimiento de revisiones por la dirección previas.
- El análisis de los resultados de las actividades de verificación.
- Circunstancias cambiantes que puedan afectar a la obtención de medicamentos seguros.
- Situaciones de emergencia, accidentes y retirada del producto.
- La revisión de los resultados de las actividades de actualización del sistema.
- La revisión de las actividades de comunicación, incluyendo la retroalimentación del cliente.
- Auditorías externas o inspecciones.

Cada revisión será el insumo de partida para la toma de decisiones y ajustes orientados a.

- Asegurar la obtención de medicamentos seguros.
- Dar cumplimiento a regulaciones sanitarias.
- Mejorar la eficacia del sistema de gestión de la calidad y riesgos.
- Reestructurar o mejorar la política de gestión de la calidad y obtención de medicamentos seguros.

5. PROGRAMAS DE PRERREQUISITO

Los programas prerrequisitos que desglosaran tienen un carácter obligatorio para las entidades sanitarias en referencia a la manufactura de productos farmacéuticos dirigidos a humanos, esto se debe a que fundamentalmente:

- Controlan la probabilidad de introducir riesgos a la obtención de medicamentos seguros.
- Evitan la contaminación con agentes exógenos físicos, químicos o microbiológicos que comprometan la seguridad del medicamento.

- Ayudan a garantizar que los requisitos se cumplirán homogéneamente en cada lote de fabricación.

5.1. Buenas prácticas de Manufactura.

En la organización se debe:

- a. Contar con un sistema de garantía de la calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos el cual debe asegurar:
 - Que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación y otros códigos relacionados.
 - Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito.
 - Que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo.
 - Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión, y uso de materia prima y de envasado adecuados.
 - Que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, y productos a granel, y otros controles, calibraciones, y comprobaciones durante el procesado;
 - Que el producto acabado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.
 - Que los productos sean vendidos una vez las personas autorizadas hayan verificado su cumplimiento con las especificaciones.
- b. Los procesos de manufactura deben asegurar que:
 - Todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente por expertos, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada.
 - Se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.
 - Que se disponga de todos los medios necesarios, como; personal adecuadamente calificado y capacitado; infraestructura y espacio apropiados; equipos y servicios adecuados; materiales, envases, y etiquetas correctos; procedimientos e instrucciones aprobados; almacenamiento y transporte apropiados; y personal, laboratorios, y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción;

- Las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles.
 - Los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procesos.
 - Se mantengan registros, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente.
 - Los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.
 - El almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.
 - Se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta;
 - Se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.
- c. El control de la calidad; se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayo, así como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto. Los requisitos para el control de la calidad serán descritos en el punto del prerrequisito buenas prácticas de laboratorio (5.2.)
- d. Saneamiento e higiene; cada uno de los aspectos de la fabricación de debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección, y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las

posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio de saneamiento e higiene.

- e. Validación; los estudios de validación constituyen una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. (Ver 5.3.)
- f. Quejas; todas las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben examinarse cuidadosamente de conformidad con procedimientos establecidos por escrito. (Ver 7)
- g. Retiro de un producto en la organización debe:
 - Existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.
 - Designarse a una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad.
 - Determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez, al menos al nivel de hospitales y farmacias.
 - Notificar inmediatamente a las autoridades competentes de todos los lugares en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o sospechado.
 - Registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.
 - Efectuarse periódicamente una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.
 - Darse instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.
- h. Producción y análisis por contrato; la producción y el análisis por contrato deben ser definidos, mutuamente acordados, y controlados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo, o análisis sean de calidad insuficiente. Debe existir un contrato escrito entre el contratante y el contratista, el cual estipule claramente las

obligaciones de cada una de las partes. En el contrato debe establecerse claramente la forma en que la persona encargada de autorizar la circulación de cada lote de productos destinados a la venta, o de expedir el certificado de análisis, debe cumplir plenamente con sus responsabilidades.

- i. Autoinspección y auditorías de calidad; tienen por objeto evaluar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPM y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales, como por ejemplo en caso de que un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando los entes reguladores de salud han anunciado una inspección. En el grupo encargado de la autoinspección deben incluirse personas que puedan evaluar el cumplimiento en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El procedimiento de autoinspección debe documentarse, y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento.
- j. Personal; se debe contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito. Además deben conocer los principios de las buenas prácticas de manufactura que les incumben.

5.2. Buenas Prácticas de laboratorio.

El Laboratorio de Control de Calidad debe:

- a. Ser una entidad legalmente autorizada para funcionar y pueda ser considerada legalmente responsable.
- b. Tener personal gerencial y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para cumplir sus obligaciones.
- c. Contar con las medidas para asegurar que la gerencia y el personal no estén sujetos a presiones comerciales, políticas, financieras y de otro tipo o conflictos de interés que puedan afectar en forma adversa la calidad de su trabajo
- d. Definir, con la ayuda de organigramas, la organización y estructura de la gestión del laboratorio.
- e. asegurar la trazabilidad de la muestra desde la recepción, a través de
- f. todas las etapas analíticas, hasta completar el informe de análisis

- g. Auditar periódica y sistemáticamente sus actividades.
- h. Asegurar un flujo adecuado de información entre el personal a todos los niveles
- i. Tener un control de los documentos:
 - Estableciendo y manteniendo procedimientos para controlar y revisar todos los documentos.
 - Asegurando que cada documento, tenga una identificación número de versión y fecha de implementación únicos; los procedimientos operativos estándar apropiados y autorizados estén disponibles en ubicaciones pertinentes; los documentos se mantengan actualizados y revisados. todos los miembros del personal que correspondan sean capacitados con los POE nuevos y revisados y la documentación de calidad, incluyendo los registros, se conserven por un mínimo de cinco años o dependa del periodo de vida del producto.
- j. Contar con un personal que:
 - Tenga la educación, capacitación, conocimiento técnico y experiencia necesaria para sus funciones asignadas
 - Cuando esté en capacitación debe ser supervisado apropiadamente, recomendándose una evaluación formal después de la capacitación
 - Mantenga las descripciones de cargo vigentes para todos los involucrados en los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones.
- k. Contar con instalaciones que:
 - Deben ser de tamaño, construcción y ubicación adecuados.
 - Deben disponer de equipos de seguridad adecuados situados apropiadamente y medidas para asegurar un buen mantenimiento. Cada laboratorio deberá estar equipado con instrumentos y equipos adecuados, incluyendo mesas de trabajo, estaciones de trabajo y campanas de extracción.
 - Las condiciones ambientales, incluyendo iluminación, fuentes de energía, temperatura, humedad y presión de aire, tienen que ser apropiadas para las funciones y operaciones que se efectúen.
 - Las instalaciones de archivo deben garantizar el almacenamiento seguro y recuperación de todos los documentos.

- Deben contar con procedimientos para la eliminación segura de los distintos tipos de residuos.
 - Los ensayos microbiológicos, deben ser conducidos en una unidad del laboratorio diseñada y construida apropiadamente.
 - Las instalaciones de almacenamiento deben estar bien organizadas para el almacenamiento correcto de muestras, reactivos y equipos.
- l. Equipos e instrumentos.
- Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, contruidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados, y mantenidos según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo en el ambiente de trabajo.
 - El laboratorio debe contar con los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y calibraciones, validaciones y verificaciones.
 - Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados para muestreo, deben cumplir los requisitos del laboratorio y las especificaciones del estándar correspondiente, así como ser verificados, calificados y/o calibrados regularmente.
- m. En referencia a los reactivos.
- Todos los reactivos y sustancias químicas, incluyendo solventes y materiales usados en ensayos y valoraciones, deben ser de calidad apropiada.
 - Los reactivos deben ser comprados a proveedores autorizados y reconocidos y deben ir acompañados por el certificado de análisis y la hoja de datos de seguridad.
 - En la preparación de soluciones reactivo, debe estar clara la responsabilidad, que debe estar detallada en la descripción de cargo, debe seguir un procedimiento a seguir y deben guardarse registros de dichas preparaciones.
 - Las etiquetas de todos los reactivos deben especificar claramente; el contenido, el fabricante, la fecha de recepción y fecha en que se abrió el envase; la concentración, si corresponde; las condiciones de almacenamiento; y la fecha de vencimiento o reanálisis.
 - Las etiquetas de las soluciones de reactivos preparadas en el laboratorio deben especificar claramente; el nombre, la fecha de preparación y las

iniciales del técnico o analista, la fecha de vencimiento o reanálisis; y, la concentración, si corresponde.

- Las soluciones volumétricas preparadas en el laboratorio deben especificar claramente: el nombre, la concentración la fecha de preparación y las iniciales del analista, la fecha de estandarización y las iniciales del analista; y el factor de estandarización.
- Todos los envases deben ser inspeccionados visualmente para asegurar que los precintos estén intactos durante su almacenamiento y distribución.
- El agua debe considerarse como un reactivo. Debe usarse el grado apropiado para un ensayo específico.
- Las existencias de reactivos deben mantenerse en un almacén bajo condiciones de almacenamiento apropiadas.
- n. Los Patrones y sustancias de referencia deben.
 - Tener una adecuada trazabilidad metrológica.
 - Tener un procedimiento para su manejo y utilización.
 - Estar debidamente identificados con nombre, pureza, fecha de estandarización, fecha de reanálisis, lote y origen.
 - Venir acompañado de la documentación de soporte, certificado de análisis y hoja de seguridad.
 - Los patrones de trabajo preparados en el laboratorio deben ser reanalizados y monitoreados a ciertos intervalos de tiempo.
- o. Debe existir una trazabilidad e identificación de la muestra desde su ingreso al laboratorio hasta la entrega de los reportes analíticos.
- p. Toda muestra debe venir acompañada de una solicitud de análisis o formulario que complete todos los datos en referencia al origen de la misma.
- q. Debe estar documentado el analista responsable del análisis así como los equipos, materiales e instrumentos utilizados para una muestra en particular.
- r. Deben conservarse todos los datos sin procesar ya sean emitidos por ordenadores, sistemas automatizados o tomados manualmente por el analista para su revisión.
- s. Los procedimientos analíticos deben estar validados.
- t. El informe analítico debe proporcionar información inequívoca de los resultados que están asociados a uno solo lote de producto.

5.3. Validación

5.3.1. Plan maestro de validación.

Se debe redactar un documento que abarque la totalidad de los sistemas, procesos, equipos e instrumentos y las fechas en las cuales serán sometidos a las pruebas de validación, calibración o certificación. Este plan debe incluir.

- a. Instrumentos de medición.
- b. Sistemas de medición.
- c. Sistemas de apoyo crítico.
- d. Equipos de manufactura.
- e. Procedimientos de manufactura.
- f. Procedimientos de limpieza.
- g. Métodos de análisis a validar
- h. Fechas de validaciones y revalidaciones.
- i. Causas de las revalidaciones.

5.3.2. Sistemas, equipos e instrumentos.

Dado que los procesos son llevados a cabo en sistemas y utilizando equipos estos deben ser los primeros en certificarse.

5.3.2.1. Certificación de la instalación y certificación operativa, esta se realiza para demostrar que un equipo o sistema está correctamente instalado y opera según lo esperado, ambas certificaciones deben hacerse en los equipos, instrumentos y sistemas identificados en el plan maestro de validación; en esta fase se debe.

- a. Tener un documento que indique las pruebas a realizar.
- b. Estar definidas las responsabilidades en las pruebas a ejecutar.
- c. Definir el objetivo de la certificación.
- d. Describir el equipo o el sistema.
- e. Explicar paso a paso las pruebas a realizar.
- f. Enumerar los insumos necesarios.
- g. Elaborar los formularios para recoger los datos que se pretenden medir.
- h. Elaborar el informe que describa la aptitud del equipo o sistema para el fin para el que fue concebido.

5.3.2.2. Certificación funcional, esta aplica a ciertos equipos o sistemas definidos como de apoyo crítico, en esta fase se debe:

- a. Tener un documento que indique las pruebas a realizar.
- b. Estar definidas las responsabilidades en las pruebas a ejecutar.
- c. Definir el objetivo de la certificación.

- d. Describir el equipo o el sistema.
- e. Explicar paso a paso las pruebas a realizar.
- f. Enumerar los insumos necesarios.
- g. Elaborar los formularios para recoger los datos que se pretenden medir.
- h. Elaborar el informe que certifique el funcionamiento del sistema o equipo.
- i. Entre los equipos o sistemas que requieren certificación del funcionamiento podemos mencionar:
 - Sistema de tratamiento y suministro de agua purificada.
 - Sistema de aire acondicionado.
 - Sistema de vacío.
 - Sistemas de aire comprimido.
 - Autoclaves.
 - Hornos y sistemas de calentamiento.
 - Sistemas de enfriamiento.
 - Deshumidificadores, etc.

5.3.3. Proceso de limpieza y desinfección.

La limpieza y desinfección representa un paso fundamental en la obtención de medicamentos seguros, la función principal de esta validación son fundamentalmente 3:

- Que cantidad queda del producto anterior posterior a la limpieza.
- Existe la presencia de microorganismos posterior a la limpieza y desinfección.
- Que cantidad queda del agente limpiador o desinfectante.

5.3.3.1. Protocolo de validación de limpieza y desinfección, este debe incluir:

- Responsable de la validación.
- Objetivo y alcance.
- Pasos a seguir para la validación.
- Procedimiento de limpieza.
- Área y fecha de ejecución.
- Puntos de muestreo.
- Insumos necesarios.
- Lista detallada de los agentes de limpieza.
- Hoja de seguridad y ficha técnica de los agentes de limpieza.
- Metodología analítica para la detección de trazas.
- Metodología analítica para la detección de microorganismos.

- Puntos de muestreo.
- Formularios para la recolección de datos.

5.3.3.2. Informe de validación, este debe incluir.

- Resultados cuantitativos de la detección de trazas.
- Equipos y áreas donde se hicieron las pruebas.
- Agentes de limpieza y desinfección evaluados.
- Personal presente durante las pruebas.
- Conclusiones.
- Fecha de próxima revisión.

5.3.4. Validación de procesos de manufactura.

Esta se ejecuta con la finalidad de demostrar que utilizando una maquinaria específica, en unas condiciones específicas y siguiendo una metodología específica es posible obtener homogéneamente el mismo producto con la calidad especificada.

5.3.4.1. Protocolo de validación, este debe incluir.

- Responsable de la validación.
- Objetivo y alcance.
- Pasos a seguir para la validación.
- Procedimiento de manufactura.
- Información de la maquinaria.
- Información de los sistemas de apoyo.
- Área y fecha de ejecución.
- Insumos necesarios.
- Metodología analítica para la evaluación de la calidad del producto obtenido en las condiciones de prueba.

5.3.4.2. Informe de validación, este debe incluir.

- Resultados cuantitativos de la evaluación de la calidad del producto obtenido.
- Equipos y áreas donde se hicieron las pruebas.
- Procesos de manufactura evaluados.
- Condiciones de las pruebas.
- Personal presente durante la validación.
- Conclusiones.
- Fecha de próxima revisión.

5.3.5. Validación de métodos de análisis.

La metodología analítica constituye junto con los instrumentos y sistemas de medición y los analistas los principales elementos para la evaluación de la calidad de un producto farmacéutico, una materia prima o cualquier insumo requerido para la fabricación, por ello debe demostrarse mediante evidencia objetiva que el mismo funciona para lo que pretende medir.

5.3.5.1. Protocolo de validación, este debe incluir.

- Responsable de la validación.
- Objetivo y alcance.
- Pasos a seguir para la validación.
- Datos y especificaciones del producto o materia prima.
- Método analítico
- Información de los instrumentos.
- Información de los materiales de referencia.
- Área y fecha de ejecución.
- Insumos necesarios.

5.3.5.2. Exactitud, aplica a análisis cuantitativos como son la determinación cuantitativa de impurezas y la determinación del contenido o pureza, estas pruebas deben realizarse:

- Utilizando materiales de referencia certificados o con pureza conocida.
- Preparando muestras seriadas que sirvan para demostrar el error cuantitativamente cuando se compara el valor obtenido en una muestra contra el obtenido contra un patrón.
- Preparando réplicas de las sustancia de referencia de forma de poder calcular el porcentaje de correlación.

5.3.5.3. Precisión, aplica a análisis cuantitativos como son la determinación cuantitativa de impurezas y la determinación del contenido o pureza, estas pruebas deben realizarse:

- Utilizando materiales de referencia certificados o con pureza conocida.
- Preparando muestras seriadas por un mismo analista que sirvan para demostrar la desviación estándar producida (repetibilidad).
- Asignado el mismo análisis a otros analistas otros días diferentes para determinar la desviación que existe entre ellos (precisión intermedia).

5.3.5.4. Robustez, aplica a los análisis de contenido y pureza, identidad, límite de impurezas y determinación cuantitativa de impurezas. Para la evaluación de la robustez se debe:

- Determinar en base a la experiencia cuales son los cambios más posibles que puedan generarse en un análisis de rutina.
- Elaborar una matriz de los cambios posibles que puedan generarse y medir la influencia de la introducción de varios de ellos en los resultados obtenidos.
- Notificar los cambios que impactan más en los resultados para incluir las acotaciones en la metodología analítica.

5.3.5.5. Linealidad, es aplicable a los análisis cuantitativos de pureza, contenido e impurezas. Para su evaluación se debe.

- Realizar diluciones seriadas de concentraciones conocidas de un material de referencia.
- Introducir en los instrumentos y establecer una relación entre intensidad de la señal y concentración.
- Establecer una línea de regresión y el coeficiente de determinación.
- Reportar el rango de concentración en el que la respuesta instrumental es lineal.

5.3.5.6. Rango, aplica para la determinación cuantitativa de impurezas y los ensayos de pureza o potencia. En esta evaluación se debe:

- Definir la máxima concentración posible en la que podría encontrarse el analito en una muestra susceptible a evaluación. Para ensayos cuantitativos del principio activo se usa 80 % - 120 % del declarado, para la determinación de una impureza desde su límite hasta un 120 %.
- Realizar mínimo 8 diluciones seriadas de concentraciones conocidas de un material de referencia.
- Calcular la linealidad en ese rango mediante el coeficiente de determinación.
- Determinar cuál es la máxima y la mínima concentración en la que se obtiene una respuesta proporcional entre la concentración y la respuesta instrumental.

5.3.5.7. Límite de detección, esta evaluación aplica a los ensayos de identidad y las impurezas límites. Para ello se debe:

- Determinar la señal que produce el blanco para la magnitud que se desea medir y calcular para 3 réplicas del mismo la desviación estándar.
- Preparar una solución madre y realizar tantas diluciones como sean necesario hasta alcanzar una señal instrumental igual al producto de tres veces la señal generada por el blanco.
- Preparar 3 soluciones que produzcan 3 veces la señal del blanco y medir cada una por triplicado
- El límite de detección el límite de detección estará dado por el cociente de 3 veces la desviación estándar del blanco entre la respuesta instrumental de la muestra entre su concentración.

5.3.5.8. Límite de cuantificación, este es aplicable a la determinación cuantitativa de impurezas y para su evaluación se debe:

- Preparar una solución blanco y determinar su señal con por lo menos 3 réplicas del mismo.
- Preparar soluciones diluidas del analito realizar lecturas de las soluciones del estándar.
- Determinar cuál de las soluciones produce una proporción de 10 a 1 sobre la señal del blanco.
- Determinar a esa dilución que para varias preparaciones y réplicas de ellas, se obtiene una respuesta lineal y consistente.

5.3.5.9. Informe de validación, debe guardarse como evidencia documental de la validación, debe contener:

- Todos los datos crudos como pesadas, diluciones, etc.
- Los reportes emitidos por los equipos instrumentales de evaluación como cromatogramas, curvas de calibración, registros de absorbancia, etc.
- Cálculos efectuados.
- Datos de los instrumentos y sistemas utilizados.
- Datos de los analistas que efectuaron el proceso.
- Análisis estadísticos.
- Resultados en contraste con los criterios de aceptación definidos.
- Informe de desviaciones.
- Resultados analíticos fuera de especificaciones.
- Decisión sobre la aptitud del método analítico evaluado.

6. APLICACIÓN DEL SISTEMA DE ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL.

6.1. Formación del equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos:

Debe estructurarse un equipo con competencias en la gestión de los riesgos el cual tendrá las siguientes características:

- a. Poseer un Líder del Equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos, el cual no tendrá otras responsabilidades dentro de la organización.
- b. Poseer por lo menos un representante de la unidad de compras.
- c. Poseer por lo menos un representante de la unidad de operaciones o producción.
- d. Poseer por lo menos un representante de la unidad de innovación y desarrollo.
- e. Poseer por lo menos un representante de la unidad de ingeniería y mantenimiento.
- f. Poseer por lo menos un representante de recursos humanos.
- g. Poseer por lo menos un representante de control de la calidad y uno de aseguramiento de la calidad.
- h. El Líder del Equipo de Gestión de Riesgos y Calidad, debe pautar las reuniones y los temas a tratar en las mismas por lo menos una vez al mes.
- i. Cuando ocurran desviaciones que puedan comprometer la eficacia y la inocuidad del producto farmacéutico deben realizarse reuniones del Equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos para evaluar el impacto de dichas desviaciones en la calidad así como generar soluciones para las mismas.
- j. Los miembros del equipo son los responsables de comunicar las decisiones que se tomen y los cambios ejecutados a todas las partes involucradas de forma tal de que todos en la organización estén orientados en los mismos objetivos.

6.2. Desarrollo de productos farmacéuticos eficaces e inocuos.

6.2.1. Caracterización de los componentes de la formula.

Esto debe realizarse para todas las materias primas que se pretenden utilizar incluyendo el sistema envase-cierre. Entre esas características tenemos:

- a. Características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas.
- b. Origen, si es mineral, animal, vegetal o sintético.
- c. Método de obtención, deberá solicitarse al fabricante el flujograma de elaboración donde se podrán establecer posibles contaminantes o variaciones presentes en la materia prima.
- d. Posibles interacciones, estas pueden estar documentadas en diversas monografías, en el caso de no conseguir información suficiente se debe

evaluar las estructuras químicas de los componentes para deducir la posible ocurrencia de reacciones.

- e. Especificaciones técnicas de calidad, estas deberán ser preferiblemente las descritas en monografías oficiales, junto con las obligatorias dentro de cada organización.
- f. Evaluación del proveedor o fabricante.
- g. Resultados obtenidos al utilizarla en otros productos. Se puede revisar estudios de estabilidad de otros productos en los que han sido utilizados esos componentes así como los apuntes de los formuladores en referencia al comportamiento obtenido durante su utilización.
- h. Método de análisis o evaluación, para ello debe incluirse:
 - Pruebas de identificación.
 - Evaluación de impurezas.
 - Evaluación de la pureza.
 - Otros análisis específicos.
- i. Certificado de análisis expedido por el proveedor.
- j. Resultados de los análisis realizados en control de calidad.

6.2.2. Caracterización del producto a desarrollar.

- a. Categoría terapéutica a la que va a destinarse. Describir si el o los principios activos tienen un efecto analgésico, antihistamínico, va dirigido a pruebas de diagnóstico, etc.
- b. Rango terapéutico. Este se obtiene de los estudios clínicos y hace referencia a la dosis mínima de acción y la dosis en la que puede presentar reacciones adversas.
- c. Edad del usuario final.
- d. Vía de administración.
- e. Farmacocinética de los principios activos. En esta caracterización debe tomarse en cuenta.
 - Solubilidad del principio activo.
 - Punto de absorción.
 - Biodisponibilidad.
 - Bioequivalencia in-vitro.
 - Mecanismo de distribución.
 - Mecanismo de eliminación.
 - Tiempo de vida media.
- f. Farmacodinámica de los principios activos.

- g. Justificación de los componentes de la formula.
- h. Maquinarias a utilizar en la manufactura.
- i. Especificaciones técnicas de calidad del producto final.
- j. Método de análisis de evaluación de la calidad del producto final. En este deberá incluirse.
 - Características organolépticas, color, forma, etc.
 - Características físicas, dureza, dimensiones, etc.
 - Determinación del contenido.
 - Determinación de impurezas y sustancias de degradación.
 - Pruebas de desempeño como desintegración o disolución.
- k. Evaluación toxicológica.
- l. Protocolo de estabilidad.
- m. Cumplimiento de todos los requisitos legales y reglamentarios.

6.2.3. Elaboración del método de manufactura

Deben estar redactados de forma tal que minimicen la incertidumbre y deben contener lo siguiente:

- a. Métodos de pesaje de la materia prima.
- b. Métodos de dispensación y transporte de la materia prima.
- c. Condiciones ambientales de trabajo como temperatura, humedad, presión positiva, etc.
- d. Maquinarias a ser utilizadas.
- e. Condiciones de operación de las maquinarias como velocidad, fuerza, etc.
- f. Orden de adición de los componentes de la formula y tiempos de mezclado para cada uno.
- g. Controles en proceso, como verificaciones de masa, temperatura, dureza, humedad, etc.
- h. Formularios para la recolección de datos.
- i. Gráficos de controles en proceso.

6.2.4. Diagrama de flujo

Estos deben ser lo más específicos posibles y deben incluir, según sea cada caso, lo siguiente:

- a. La secuencia e interacción de todas las etapas de la fabricación.
- b. Interacción con otros procesos de apoyo.
- c. Los procesos contratados externamente y el trabajo subcontratado.
- d. Dónde se incorporan al flujo las distintas materias primas, los ingredientes y los productos intermedios.
- e. Controles en proceso.

- f. Dónde salen o se eliminan los productos finales, los productos intermedios, los subproductos y los desechos.

6.3. Desarrollo de productos farmacéuticos eficaces e inocuos.

El equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos debe llevar a cabo un análisis de peligros para determinar cuáles son los riesgos que necesitan ser controlados, el nivel de control requerido para asegurar la producción de medicamentos seguros y qué combinación de medidas de control se requiere. Todos los riesgos relacionados con la calidad del producto farmacéutico razonablemente previsibles en relación con el tipo de producto, las características del proceso y las instalaciones de elaboración utilizadas deben ser identificados y registrados. La identificación debe realizarse en base a:

- a. La información preliminar y los datos que genera la fase de investigación y desarrollo descrita en el apartado 6.2.
- b. La experiencia.
- c. La información externa de circunstancias que puedan afectar los procesos como datos epidemiológicos, climáticos etc.
- d. Datos teóricos asociados a los elementos, maquinarias y procesos que puedan afectar la obtención de medicamentos seguros.
- e. En esta identificación de peligros debe considerarse:
 - Las etapas que preceden y siguientes a la operación a evaluar.
 - Los instrumentos y equipos del proceso, sistemas de apoyo crítico y el entorno.
 - Para cada peligro identificado se debe determinar, siempre que sea posible, el nivel aceptable de peligro para la obtención de medicamentos seguros. Y que ese nivel ayude a dar cumplimiento a los requisitos legales y reglamentarios. Se debe agregar una justificación y resultado de la determinación.

6.3.1. Evaluación de riesgos.

Para cada riesgo identificado se debe:

- a. Llevar a cabo una evaluación de los peligros, para determinar si su eliminación o reducción a niveles aceptables es esencial para la producción de un medicamento seguro.
- b. Evaluar si es necesario su control para permitir que se cumplan los niveles aceptables definidos.

- c. Evaluarse de acuerdo con la posible severidad de los efectos adversos para la salud y la probabilidad de su ocurrencia.
- d. Describir la metodología utilizada, y se deben registrar los resultados de la evaluación de los peligros relacionados con la obtención de medicamento seguros.
- e. Para esto pueden valerse de herramientas como el análisis de modo y efecto de fallas, análisis ABC, etc.
- f. Dejar evidencia documental de cada uno de los peligros identificados por fase.

6.3.2. Selección y evaluación de las medidas de control.

Con base en la evaluación de riesgos del punto anterior, se debe seleccionar una apropiada combinación de medidas de control, que sea capaz de prevenir, eliminar o reducir estos riesgos relacionados con la obtención de medicamentos seguros a los niveles aceptables definidos. En esta selección cada control en proceso definido durante la fase de desarrollo del producto debe evaluarse en referencia a su eficacia para la eliminación o disminución de un riesgo asociado a la obtención de medicamentos seguros.

Las medidas de control seleccionadas deben clasificarse según necesiten ser gestionadas por el equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos a través de Programas de prerrequisitos operativos o mediante el plan gestión de riesgos. La selección y clasificación debe llevarse a cabo utilizando una serie de pasos sistemáticos y un enfoque lógico que incluya la evaluación con respecto a lo siguiente:

- a. Su efecto sobre los peligros relacionados con la obtención de medicamentos seguros identificados según el rigor aplicado.
- b. Su viabilidad para el seguimiento, es decir, la capacidad para realizar su seguimiento en el momento oportuno para permitir correcciones en tiempo real.
- c. Su lugar dentro del sistema con respecto a otras medidas de control.
- d. La probabilidad de que falle el funcionamiento de una medida de control o la variabilidad significativa del procesamiento.
- e. La gravedad de las consecuencias en el caso de que falle su funcionamiento.
- f. Si la medida de control se establece y aplica específicamente para eliminar o reducir significativamente el nivel de riesgos.
- g. La interacción que ocurre entre dos o más medidas da como resultado un efecto combinado que es mayor que la suma de sus efectos individuales.

6.3.3. Establecimiento de programas de prerrequisitos operativos.

Debe existir evidencia documentada de la aplicación de programas prerrequisitos que cumpla con las siguientes características:

- a. Riesgo asociado a la obtención de medicamentos seguros a controlar mediante el programa.
- b. Medidas de control.
- c. Procedimientos de seguimiento que demuestren que los programas prerrequisitos operativos están implementados.
- d. Correcciones y acciones correctivas a tomar si el seguimiento muestra que los programas prerrequisitos operativos no están bajo control.
- e. Responsabilidades y autoridades;
- f. Registro del seguimiento.

6.3.4. Establecimiento del Plan de Gestión de Riesgos

6.3.4.1. Plan de Gestión de Riesgos

El Plan de Gestión de Riesgos debe estar documentado y debe incluir la siguiente información para cada punto crítico de control:

- a. Peligros relacionados con la obtención de medicamentos seguros a controlar en los PCC.
- b. Medidas de control.
- c. Límites críticos
- d. Procedimiento de seguimiento.
- e. Correcciones y acciones correctivas a tomar si se superan los límites críticos
- f. Responsabilidades y autoridades.
- g. Registro del seguimiento.

6.3.4.2. Identificación de puntos críticos de control.

Todo riesgo identificado debe ser controlado e incluido en el Plan de gestión de Riesgos, se debe identificar los puntos críticos de control para las medidas enumeradas.

6.3.4.3. Determinación de los Límites Críticos y Límites de Alerta para los puntos críticos de control.

Deben determinarse los límites críticos para el seguimiento establecido para cada punto crítico de control. Deben establecerse los límites críticos para asegurarse de

que en el producto final no se supera el nivel aceptable de los peligros relacionados con la obtención de medicamentos seguros. Los límites críticos de control deben:

- a. Ser medibles.
- b. Tener documentados los motivos para la elección del límite crítico.
- c. Cuando están basados en datos subjetivos como por ejemplo procesos de inspección visual deben acompañarse de instrucciones y especificaciones así como educación, evaluación y capacitación del personal.

6.3.4.4. Sistema para el seguimiento de puntos críticos de control.

Se debe establecer un sistema de seguimiento de cada punto crítico de control como evidencia de que el mismo está bajo control. El sistema debe incluir todas las mediciones u observaciones programadas relativas a los límites de alerta o los límites críticos. El sistema de seguimiento debe constar de los procedimientos, instrucciones y registros pertinentes que incluyan lo siguiente:

- a. Mediciones u observaciones que proporcionan resultados dentro de un plazo adecuado.
- b. Equipos de seguimiento utilizados.
- c. Métodos de calibración aplicables.
- d. Frecuencia del seguimiento.
- e. Responsabilidad y autoridad relativa al seguimiento y evaluación de los resultados del seguimiento.
- f. Los requisitos y métodos en materia de registro.
- g. Los métodos y la frecuencia del seguimiento deben permitir determinar cuándo se han superado los límites críticos, a tiempo para que el producto sea aislado antes de que se utilice o consuma.

6.3.4.5. Establecimiento de medidas correctivas

Con el fin de hacer frente a las desviaciones que puedan producirse, deberán formularse medidas correctivas específicas para cada punto crítico de control identificado en el Sistema de Gestión de la Calidad y Riesgos. Estas medidas están orientadas a asegurar lo siguiente:

- a. Que el punto crítico de control vuelva a estar controlado.
- b. La implementación de un sistema adecuado de eliminación del producto afectado.
- c. Que no vuelvan a ocurrir las desviaciones que afectaron el punto crítico de control.

d. Documentar las acciones tomadas para futuros eventos similares.

6.3.4.6. Establecimiento de procedimientos de comprobación

Deberán establecerse procedimientos de comprobación. Para determinar si el Sistema de Gestión de la Calidad y Riesgos funciona eficazmente, podrán utilizarse métodos, procedimientos y ensayos de comprobación y verificación, incluidos el muestreo aleatorio y el análisis. La frecuencia de las comprobaciones deberá ser suficiente para confirmar que el sistema de Gestión de la Calidad y Riesgos está funcionando eficazmente. Entre las actividades de comprobación se debe incluir:

- a. Evaluación del Sistema de Gestión de la Calidad y Riesgos y de sus registros.
- b. Evaluación de las desviaciones y los sistemas de eliminación del producto no conforme o potencialmente no conforme.
- c. Confirmación de que los puntos críticos de control se mantienen bajo control.
- d. Cuando sea posible, las actividades de validación deberán incluir medidas que confirmen la eficacia de todos los elementos del plan de gestión de riesgos.

7. CONTROL DE LAS NO CONFORMIDADES Y PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POTENCIALMENTE NO SEGUROS.

7.1. Gestión de eventos y desviaciones.

Todo incidente ocurrido previo o durante el proceso de manufactura de un producto farmacéutico que afecte la integridad del Sistema de Gestión de la Calidad y riesgos, pueda ocasionar un incumplimiento de un requisito legal o reglamentario, o produzca un medicamento potencialmente no seguro, debe documentarse y estudiarse con profundidad por el Equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos y las áreas responsables o afectadas. Para el cumplimiento de este requisito se debe contar con un procedimiento que de directrices sobre cómo proceder ante las desviaciones este debe:

- a. Incluir el formulario para registrar todos los datos asociados a una desviación.
- b. Explicar cómo describir el incidente en referencia a:
 - Fecha de ocurrencia.
 - Área de ocurrencia.
 - Nombre, código y lote del producto afectado.
 - Tamaño del lote afectado
 - Descripción detallada del evento.
 - Datos de la persona que descubre el evento.

- Datos de la persona que reporta el evento.
- c. Directrices para el análisis de causas, como lluvias de ideas, utilización de diagramas de causa efecto, etc.
- d. Directrices para la ejecución de acciones correctoras y correctivas.
- e. Directrices para el cierre de la incidencia o evento.

7.2. Resultados analíticos fuera de especificaciones.

Cuando se obtiene un resultado analítico fuera de especificaciones en cualquier evaluación microbiológica o físico-química en cualquier fase del proceso, en una materia prima o material de empaque, en un producto intermedio o un producto terminado, el primer paso es notificar a las partes interesadas para aislar el material sospechoso de no cumplir con las especificaciones que lo caracterizan como un medicamento seguro.

Debe existir una instrucción o procedimiento con su formulario respectivo que de apoyo en la ejecución de las actividades:

- a. Identificación del material potencialmente no conforme.
- b. Inicio de una investigación que permita comprobar el resultado:
 - Revisión de las condiciones del muestreo.
 - Revisión de las condiciones medioambientales que pudieran afectar el análisis.
 - Comprobar el estado de los reactivos, medios de cultivo, soluciones y materiales de referencia.
 - Comprobar el estado de todos los instrumentos y sistemas de medición utilizados, si encuentran calificados y buen estado
 - Comprobar método analítico, si está validado, correctamente redactado que garantice la ejecución del proceso sin espacio para ambigüedades.
 - Comprobar el analista que ejecuta el análisis, su capacitación y calificación, incluso las condiciones físicas y mentales al momento del análisis.
 - Dar cierre a la investigación de forma tal que se descarten problemas imputables a la evaluación y no al producto.
 - Dejar evidencia documental de que se realizó la investigación.
- c. Se debe revisar incluso lotes previos, analizados en las mismas condiciones si se determina que hubo un error analítico, así como determinar la causa real del resultado no conforme.

- d. Si se verifica que el resultado fuera de especificaciones no es imputable al laboratorio, se debe tratar como una desviación o evento y dejar evidencia documentada de que se hizo un análisis de causas de la no conformidad.

7.3. Manejo de productos no conformes

Cuando un material no cumple con los criterios de aceptación se debe:

- a. Emitir un certificado de rechazo y acompañarlo de la documentación correspondiente a la investigación de causas.
- b. Dar el tratamiento como un desecho en base a sus características y siguiendo los requisitos legales y reglamentarios.
- c. Guardar una muestra de retención del material no conforme para posibles investigaciones.

8. MEJORA DE LA CALIDAD.

8.1. Planes de auditoría interna

Se debe llevar a cabo a intervalos planificados auditorías internas para determinar si el Sistema de Gestión de la Calidad y Gestión de Riesgos:

- a. Es conforme con las disposiciones planificadas, con los requisitos del Sistema de Gestión de la Calidad y Gestión de Riesgos establecidos por la organización.
- b. Se implementa y actualiza eficazmente.
- c. Se debe planificar un programa de auditorías considerando la importancia de los procesos y las áreas a auditar.
- d. Cualquier acción de actualización resultado de auditorías previas.
- e. Se deben definir los criterios de auditoría, el alcance, la frecuencia y la metodología.
- f. La selección de los auditores y la realización de las auditorías deben asegurar la objetividad e imparcialidad del proceso de auditoría.
- g. Los auditores no deben auditar su propio trabajo.
- h. Deben definirse, en un procedimiento documentado, las responsabilidades y requisitos para la planificación y la realización de auditorías, para informar de los resultados y para mantener los registros.

8.2. Análisis de los resultados de auditoría.

El equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos debe analizar los resultados de las actividades de verificación, incluyendo los resultados de las auditorías internas y de las auditorías externas. El análisis debe hacerse con la finalidad de:

- a. Confirmar que el desempeño global del sistema cumple con lo planificado y los requisitos establecidos por la organización.
- b. Identificar la necesidad de actualización o mejora del sistema de gestión de la Calidad y Riesgos.
- c. Identificar tendencias que indiquen una mayor incidencia de productos potencialmente no seguros.
- d. Establecer información concerniente al nivel e importancia de las áreas a ser auditadas para planificar el programa de auditoría interna.
- e. Proporcionar evidencia de la eficacia de las correcciones y las acciones correctivas tomadas.
- f. Los resultados de los análisis y de las actividades resultantes se deben registrar e informar, de manera apropiada, a la alta dirección como información de entrada para la revisión por la dirección.

8.3. Planes de acciones correctivas y preventivas (CAPA).

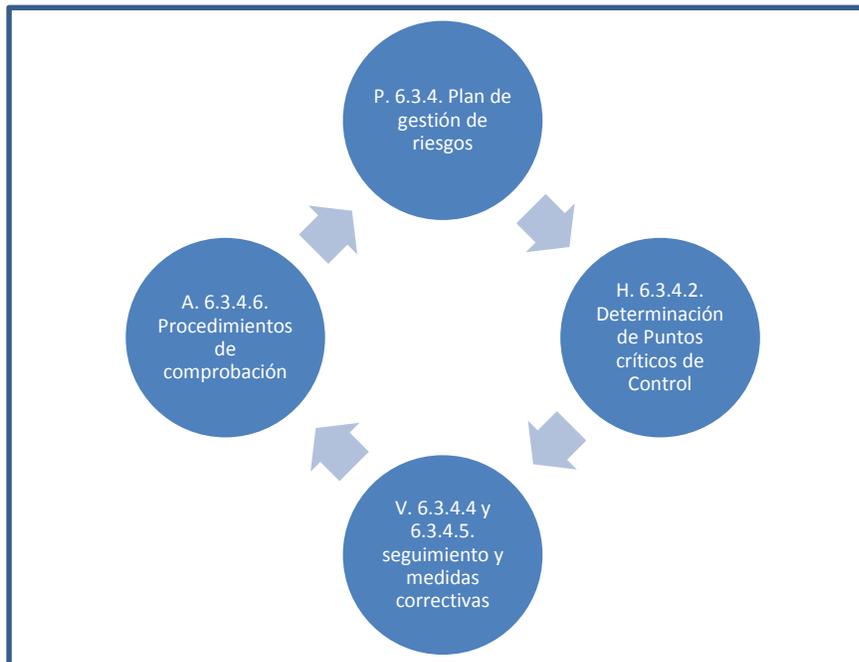
La metodología CAPA debería dar como resultado mejoras en los productos y procesos, y un mejor entendimiento de productos y procesos. La compañía debe tener un sistema para implementar acciones correctivas y preventivas resultantes de:

- a. La investigación de reclamos, rechazos de productos, no conformidades, retiros, desviaciones, auditorías, inspecciones regulatorias y hallazgos.
- b. Tendencias del rendimiento del proceso
- c. La supervisión de la calidad del producto.

Se debe utilizar un enfoque estructurado del proceso de investigación con el objetivo de determinar la causa raíz. El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación de la investigación debe ser acorde con el nivel de riesgo.

8.4. Ciclo de mejora continua

Debe gestionarse los procesos en la implementación de este sistema de gestión de forma tal que se evidencie el ciclo de mejora continua o ciclo planear, hacer verificar, actuar. Tal como se evidencia en la siguiente figura.



Referencias bibliográficas

- Bureau Internacional de Pesos y Medidas. (2006). Vocabulario Internacional de Metrología. Comité Conjunto sobre Guías en Metrología, (pág. 38). Nueva York.
- Comité de Expertos Farmacopea de los Estados Unidos. (2015). Farmacopea de los Estados Unidos de América 38. Baltimore: United Book Press Inc.
- ISO. (2015). Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario. ISO 9000:2015.
- ISO/TC 176. (2015). Sistemas de Gestión de la Calidad - Requisitos. Norma ISO 9001:2015 Sistemas de Gestión de la Calidad - Requisitos, (pág. 3). Ginebra.
- ISO/TC 34, Productos Alimenticios. (2005). ISO 22000:2005 Sistemas de Gestión de la Inocuidad de Alimentos - Requisitos para cualquier organización en la cadena alimentaria. Ginebra.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Después de haber realizado un análisis de los datos recolectados durante la investigación, tanto de fuentes documentales como por observación, ahora se presentan unas breves conclusiones de cada objetivo específico planteado.

Conclusiones

Al evaluar los 3 sistemas de gestión de la calidad seleccionados que fueron el modelo ISO, Malcolm Baldrige y 6 Sigma, se evidenció la importancia que debe darse a el enfoque al cliente, ya que es en esta fase donde surgen especificaciones, deseos y expectativas del mismo que permiten el desarrollo de bienes y servicios que cubren con sus necesidades y deseos. De igual forma la toma de decisiones basada en la evidencia en todos los modelos estudiados se observa la necesidad de generación de registros y documentos de diversa índole que permiten tener la información disponible para que las partes interesadas tomen decisiones, y la gestión de las relaciones la cual cobra una vital importancia en un mundo cada vez más competitivo, la manera en que se llevan las relaciones en el ámbito interno de la organización, como lo son los clientes internos y pares así como en el externo es decir proveedores y aliados estratégicos quienes servirán como puntos de apoyo para la generación de bienes y servicios que cumplan con las necesidades del cliente y los requisitos legales y obligatorios.

También se le da una gran importancia al enfoque en procesos ya que será la manera más eficiente de centrar los esfuerzos y establecer medidas y especificaciones a la salida de cada uno de ellos que permitan que se evidencie la contribución de cada una de las partes del sistema. Este enfoque dará siempre una distribución coherente de la cadena de valor y la razón social de la organización. Para los tres sistemas de gestión se hace referencia al liderazgo como un principio fundamental ya que el mismo influye en como los clientes, aliados estratégicos, trabajadores directos e indirectos y proveedores perciben la organización lo cual se relaciona con la importancia del compromiso de las personas el cual se puede medir y mejorar con un liderazgo motivador que apunte a identificar a todos los miembros con los objetivos de la organización. Es importante destacar que la mejora debe ser el fin último y fundamental de todo sistema de gestión de la calidad, es por ello que en el modelo ISO, Malcolm Baldrige y Six Sigma todos se orientan a minimizar errores y defectos posibles y gestionar todos los procesos de la organización cada día más eficientemente, minimizando costos y manteniendo siempre la satisfacción del cliente.

El sistema de Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control el cual tiene un carácter obligatorio para las empresas del sector agroalimentario a lo largo de toda la cadena, por sus características sistemáticas de aplicación e implementación así como sus principios los cuales son; desarrollar un análisis de riesgos, determinar los puntos críticos de control, establecer límites críticos, implantar procedimientos de control, establecer un sistema de acción correctiva, implantar procedimientos de verificación e implantar por procedimientos y evidencia mediante registros; es compatible con la industria farmacéutica ya que ambos sectores están dirigidos a preservar la salud humana y garantizar que los productos que fabrican no representen un riesgo a la integridad del consumidor final. Este sistema puede representar una ayuda a dar respuesta a los requisitos legales y normativos en empresas del sector farmacéutico, ya que en las últimas normas de Buenas Prácticas de Manufactura se obliga a empresas del sector farmacéutico a identificar y gestionar los riesgos.

Durante la evaluación de las no conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica más específicamente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas para administración oral, se evidenció la necesidad de que la maquinaria y sus partes utilizada en estos procesos estén en condiciones muy específicas para la fabricación, de igual forma cobra vital importancia la formación del personal y la incorporación de todos los atributos de calidad desde la fase de innovación y desarrollo, por lo tanto controlando un grupo de causas muy específicas y comunes en estos procesos de manufactura se pueden minimizar o eliminar una gran cantidad de defectos en los productos que se traduce en una disminución de costos por reprocesamiento, pérdida de materia prima, evaluaciones adicionales, etc.

En referencia a la validación dentro de la industria farmacéutica se pudo evidenciar la importancia dentro del sistema de gestión de la calidad, ya que la misma permite dejar evidencia documental de que se obtendrán los resultados previstos con un nivel consistente de uniformidad, no solo en los procesos de manufactura sino también en los sistemas de apoyo, procesos de limpieza y métodos de análisis. La validación se considera en la empresa caso de estudio como el primer paso para la obtención de productos farmacéuticos con un alto estándar de calidad.

Al estudiar los procesos de innovación y desarrollo se observó la importancia del conocimiento de los aspectos críticos que definen la calidad de un producto farmacéutico y el cumplimiento de un número estructurado de pasos que den como resultado procesos estables para fabricar medicamentos seguros. Tiene también un carácter obligatorio dentro de la manufactura y comercialización de productos

farmacéuticos la realización de un estudio de estabilidad que sirve para demostrar que el medicamento permanece en sus especificaciones de pureza, contenido, eficacia e inocuidad dentro del periodo de validez del mismo. Es importante destacar que en la revisión de las no conformidades más comunes en medicamentos sólidos para administración oral, en los procesos de validación y el diseño y desarrollo de productos farmacéuticos se debe aplicar un enfoque sistémico en donde se entiende la importancia de todas las partes y su interrelación.

Recomendaciones

Sobre la base de los resultados obtenidos en este trabajo de investigación en una empresa caso de estudio se recomienda a la misma la validación y adopción del sistema de gestión de la calidad propuesto, para así comunicar a todas las unidades organizativas la importancia de la calidad en todos los procesos, desde la contratación del personal, la procura de los insumos y materia prima, su almacenamiento hasta la fabricación, evaluación, distribución y comercialización de los productos descritos en su cartera todos orientados a una utilización eficiente de los recursos, a la mejora continua y la satisfacción del cliente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aldana, L., Álvarez, M., Bernal, C., Díaz, M., Galindo, Ó., González, C., & Villegas, Á. (2011). *Administración por Calidad*. Bogota: Alfaomega Colombiana.
- Asamblea Nacional República Bolivariana de Venezuela. (1998). *Ley Orgánica de Salud*. Caracas.
- Asamblea Nacional República Bolivariana de Venezuela. (1999). *Constitución de la República Bolivariana de Venezuela*. Caracas.
- Asamblea Nacional República Bolivariana de Venezuela. (2000). *Ley de Medicamentos*. Caracas.
- Asamblea Nacional República Bolivariana de Venezuela. (2002). *Ley del Sistema Venezolano para la Calidad*. Caracas.
- Bureau Internacional de Pesos y Medidas. (2006). *Vocabulario Internacional de Metrología. Comité Conjunto sobre Guías en Metrología*, (pág. 38). Nueva York.
- Camisón, C., Cruz, S., & González, T. (2006). *Gestión de la Calidad: Conceptos, Enfoques, Modelos y Sistemas*. Madrid: Pearson Prentice Hall.
- Celis, C. (2012). *Trabajo de Grado de Maestría Sistema Integrado de Gestión de la Calidad e Higiene y Salud Ocupacional para la Industria Farmacéutica Venezolana*. Caracas.
- Chaloner-Larsson, G., da Fonseca, M., & Gómez Herrera, J. (1998). *Guía de la OMS sobre los Requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación, segunda parte: Validación*. Ginebra.
- Comité de Expertos Farmacopea de los Estados Unidos. (2015). *Farmacopea de los Estados Unidos de América 38*. Baltimore: United Book Press Inc.
- Díaz, M., Garibay, M., Jiménez, J., & Villanueva, A. (2016). Inocuidad en alimentos tradicionales: el queso de Poro de Balancán como un caso de estudio. *Estudios Sociales: Revista de Investigación Científica*. ene-jun2016, Vol. 25 Issue 47, 87-110.
- Evans, J., & Lindsay, W. (2008). *Administración y control de la calidad*. México D.F.: Cengage Learning.

- Guevara López, H. (2014). *Trabajo de Grado de Maestría, Desarrollo de un Modelo Estratégico de la Calidad para el Área de Asuntos Regulatorios de la Industria Farmacéutica, Caso de estudio: Venezuela, Centroamérica y el Caribe*. Caracas.
- Gutiérrez Pulido, H. (2010). *Calidad Total y Productividad*. Ciudad de México: McGraw Hill Interamericana.
- Gutiérrez, N., Pastrana, E., & Ramírez, E. (2010). Desarrollo de un instrumento para evaluar prerrequisitos en el sistema HACCP. *Revista de la Universidad Surcolombiana Neiva, Facultad de Ciencias Agropecuarias*, 112-120.
- Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. (2 de 10 de 2017). www.inhrr.gob.ve. Obtenido de http://www.inhrr.gob.ve/nuestro_instituto.php
- International Conference on Harmonisation (ICH). (23 de 10 de 2015). www.ich.org. Obtenido de <http://www.ich.org/about/history.html>
- ISO. (2015). *Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario. ISO 9000:2015*.
- ISO/TC 176. (2003). *Orientación sobre el concepto y uso del "enfoque basado en procesos para los sistemas de gestión"*. Ginebra: ISO.
- ISO/TC 176. (2015). *Sistemas de Gestión de la Calidad - Requisitos. Norma ISO 9001:2015 Sistemas de Gestión de la Calidad - Requisitos*, (pág. 3). Ginebra.
- ISO/TC 34, Productos Alimenticios . (2005). *ISO 22000:2005 Sistemas de Gestión de la Inocuidad de Alimentos - Requisitos para cualquier organización en la cadena alimentaria*. Ginebra.
- Ivancevich, J., Konopaske, R., & Matteson, M. (2006). *Comportamiento Organizacional*. Ciudad de Mexico: McGraw Hill Interamericana.
- La Nación Web. (29 de 04 de 2015). [www.lanacionweb.com](http://lanacionweb.com). Recuperado el 2016, de <http://lanacionweb.com/%20columnas/opinion/la-aspirina-y-la-literatura/>
- López, F. (15 de 01 de 2003). www.egiptologia.org. Recuperado el 2016, de <http://www.egiptologia.org/fuentes/papiros/ebers/>
- Moreno Guavita, M. J. (17 de 04 de 2012). <http://search.ebscohost.com/>. Obtenido de <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=2625e0f7-b19e-4e3d-9e75-feeb5aed24df%40sessionmgr104>

- Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos. (1999). *Aseguramiento de la Calidad y Buenas Prácticas de Laboratorio*. París.
- Organización Mundial de la Salud. (2006). Constitución de la Organización Mundial de la Salud. *Asamblea Mundial de la Salud*. Nueva York.
- Ortiz Prado, E., Galarza, C., Cornejo Leon , F., & Porice, J. (2014). Acceso a medicamentos y situación del mercado farmacéutico en Ecuador. *Pan American Journal of Public Health*, 57-62.
- Parella, S., & Martins, F. (2012). *Metodología de la Investigación Cuantitativa*. Caracas: FEDUPEL.
- Robbins, S., & Judge, T. (2009). *Comportamiento Organizacional*. Ciudad de México: Pearson Educación.
- Salazar Macian, R. (2015). *Problemas Tecnológicos en la Fabricación de Medicamentos*. Barcelona: Diposit Digital de la UB.
- Sampieri Hernández, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, P. (2014). *Metodología de la Investigación*. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana.
- Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias. (1997). *Codex Alimentarius Higiene de los Alimentos*. Roma.
- Tamayo y Tamayo, M. (2011). *El Proceso de la Investigación Científica*. Ciudad de Mexico: Limusa.

ANEXOS

Anexo 1: documentos utilizados en validación de instrumentos:

Caracas, junio de 2017

Ciudadano

Presente.

Tengo el honor de dirigirme a usted, en la oportunidad de solicitar su valiosa colaboración, en el sentido de servir como experto en la validación de las matrices de revisión documental anexa a la presente comunicación, relacionada con el trabajo de grado titulado: **SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD BASADO EN EL PRINCIPIO DEL ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL APLICABLE A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN VENEZUELA**

Mucho le agradezco sus aportes en cuanto a su opinión en los presentes instrumentos, ya que es de gran importancia para garantizar la calidad de los datos a ser recogidos en la investigación que estoy desarrollando.

Atentamente

Borges Serrano David Emilio

Cursante de la Maestría

Sistemas de la Calidad

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

La industria farmacéutica se refiere al grupo de empresas del sector manufacturero encargadas de la investigación, diseño, fabricación, distribución y comercialización de productos medicamentosos destinados a la prevención, curación o mitigación de patologías. Esta investigación surge como una necesidad de respuesta de como operacionalizar la exigencias de los entes gubernamentales en industrias farmacéuticas venezolanas, las cuales representan una de las más reguladas dentro del sector manufacturero. Estará enmarcado dentro de un diseño no experimental del tipo transeccional, el tipo de investigación será de campo con un nivel proyectivo y siguiendo la línea de investigación de Sistemas de la Calidad. El alcance será el desarrollo de un sistema de gestión de la calidad basado en los principios del análisis de riesgos y puntos críticos de control. La población estará delimitada como empresas farmacéuticas venezolanas y los datos de campos serán tomados en una empresa del sector caso de estudio.

Palabras clave: Calidad, sistemas de gestión, industria farmacéutica

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General.

Desarrollar un sistema de gestión de la calidad que integre los principios del Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control, las Buenas Prácticas de Manufactura aplicable a industrias manufactureras del sector farmacéutico en Venezuela.

Objetivos Específicos.

1. Describir modelos de gestión de la calidad aplicables a la industria farmacéutica venezolana.
2. Evaluar las características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control.
3. Describir las no conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica.
4. Describir la validación de los sistemas de producción en una industria farmacéutica.
5. Describir los pasos para el diseño y desarrollo de un producto farmacéutico.

OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLES

Variable	Dimensión	Indicadores
Modelos de gestión de la calidad aplicables a la industria farmacéutica	1. Enfoque.	1. Principios.
Características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control.	1. Principios.	1. Análisis de peligros. 2. Identificación de puntos críticos de control. 3. Establecimiento de límites para cada punto crítico. 4. Establecimiento de sistema de vigilancia para los puntos críticos. 5. Establecimiento de acciones correctivas. 6. Procedimiento de verificación para confirmar eficacia del sistema. 7. Documentación.
	2. Directrices.	1. Formación del equipo de HACCP. 2. Descripción del producto. 3. Descripción del uso al que ha de destinarse. 4. Elaboración de un diagrama de flujo. 5. Confirmación in situ del diagrama de flujo. 6. Enumeración de posibles riesgos y medidas de control. 7. Determinación de los puntos críticos de control. 8. Establecimiento de límites críticos para cada punto de control. 9. Establecimiento de un sistema de vigilancia para cada punto crítico. 10. Establecimiento de medidas correctivas. 11. Establecimiento de procedimientos de comprobación. 12. Establecimiento de un sistema de documentación y registro.
No conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica	No conformidades en sólidos orales	1. Causas 2. Efectos
Validación de los sistemas de producción en una industria farmacéutica	Validación	1. Validación de procesos 2. Validación de limpieza y desinfección 3. Validación de métodos de análisis y medición
	Certificación	1. Calibración de equipos y sistemas
Diseño y desarrollo de un producto farmacéutico.	Formulación	1. Características del principio activo 2. Características de excipientes 3. Definición de especificaciones 4. Selección del sistema envase-cierre
	Método de manufactura	1. Especificaciones de la maquinaria 2. Características de lotes pilotos 3. Definición de controles en proceso
	Método de análisis	1. Pruebas universales 2. pruebas específicas para tabletas
	Estabilidad	1. Protocolo de estabilidad. 2. Análisis de los resultados. 3. Definición del periodo de validez

INSTRUCCIONES

A continuación se presenta el instrumento para validar la matriz de revisión documental, el cual se implementará durante el desarrollo de la presente investigación. Lea el instrumento y marque con una (X), su criterio en cuanto a los aspectos que a continuación se señalan:

PERTINENCIA	Relación estrecha de la pregunta con los objetivos (indicadores) del estudio y el aspecto del instrumento que se encuentra desarrollado.
REDACCIÓN:	Es la interpretación unívoca del enunciado de la pregunta, a través de la claridad y precisión del uso del vocabulario técnico.
ADECUACIÓN	Es la correspondencia del contenido de la pregunta con el nivel de preparación o de desempeño del entrevistado (Experto).

Se sugiere colocar en el recuadro de observaciones, aquellas sugerencias que considere pertinentes y en caso de requerirlo, sírvase escribir las sugerencias o correcciones sobre el enunciado de la pregunta.

La escala a utilizar es:

5: EXCELENTE: El indicador se presenta en grado muy superior al mínimo aceptable.

4: MUY BUENO: El indicador se presenta en grado superior al mínimo aceptable, sin llegar a ser excelente.

3: BUENO: El indicador se presenta en grado igual o ligeramente superior al mínimo aceptable.

2: REGULAR: El indicador no llega al mínimo aceptable pero se acerca a él.

1: DEFICIENTE: El indicador está lejos de alcanzar el mínimo aceptable.

Objetivo específico: Describir modelos de gestión de la calidad aplicables a la industria farmacéutica.

Variable: Modelos de gestión de la calidad aplicables a la industria farmacéutica.

Definición de la variable: Los modelos de Gestión de la Calidad son marcos que brindan consejo y guía sobre cómo operativizar y poner en práctica los principios, las prácticas y los métodos de control, gestión y mejora de la calidad, desde un cierto enfoque.

Dimensión: Enfoque

Instrumento: Matriz de revisión documental.

Indicador	Ítems	Pertinencia					Redacción					Adecuación				
		5	4	3	2	1	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Principios.	¿Cuál es la Importancia del cliente?															
	¿Cuál es la importancia del liderazgo?															
	¿Cómo se gestiona la mejora continua?															
	¿Cuál es la importancia del compromiso de la personas?															
	¿Cómo es el enfoque en procesos?															
	¿Cómo se gestiona y se mide la mejora?															
	¿Cómo se ejecuta la toma de decisiones basada en la evidencia?															
	¿Cuál es la importancia de una correcta gestión de las relaciones?															

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

Fecha de la validación: _____

Nombres y apellidos del validador: _____

Firma del validador: _____

Objetivo específico: Evaluar las características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control.

Variable: Características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control.

Definición de la variable: Sistema de HACCP: Sistema que permite identificar, evaluar y controlar peligros significativos para la inocuidad.

Dimensión: Principios; los principios del sistema de HACCP establecen los fundamentos de los requisitos para la aplicación del sistema de HACCP

Instrumento: Matriz de revisión documental.

Indicadores	Ítems	Pertinencia					Redacción					Adecuación				
		5	4	3	2	1	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Análisis de peligros	¿Cuál es la definición de este principio?															
	¿Por qué es importante su aplicación?															
Identificación de puntos críticos	¿Cuál es la definición de este principio?															
	¿Por qué es importante su aplicación?															
Establecimiento de límites para cada punto crítico	¿Cuál es la definición de este principio?															
	¿Por qué es importante su aplicación?															
Establecimiento de un sistema de vigilancia para los puntos críticos.	¿Cuál es la definición de este principio?															
	¿Por qué es importante su aplicación?															
Establecimiento de acciones correctivas	¿Cuál es la definición de este principio?															
	¿Por qué es importante su aplicación?															
Procedimiento de verificación para confirmar eficacia del sistema	¿Cuál es la definición de este principio?															
	¿Por qué es importante su aplicación?															
Documentación	¿Cuál es la definición de este principio?															
	¿Por qué es importante su aplicación?															

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

Fecha de la validación: _____

Nombres y apellidos del validador: _____

Firma del validador: _____

Objetivo específico: Evaluar las características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control.

Variable: Características del sistema de análisis de riesgos y puntos críticos de control.

Dimensión: Directrices; las directrices ofrecen orientaciones generales para la aplicación práctica.

Instrumento: Matriz de revisión documental.

Indicadores	Ítems	Pertinencia					Redacción					Adecuación				
		5	4	3	2	1	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Formación del equipo de HACCP	¿Cuáles son las características que debe tener el equipo de HACCP?															
Descripción del producto	¿Qué elementos deben incluirse en la descripción del producto?															
Descripción del uso al que ha de destinarse	¿Cómo debe describirse el uso al que está destinado el producto?															
Elaboración de un diagrama de flujo	¿Cómo de hacerse el diagrama de flujo para un sistema de HACCP?															
Confirmación in situ del diagrama de flujo	¿Cómo debe hacerse la confirmación in situ del diagrama de flujo?															
	¿Qué instrumento puede emplearse para hacer la confirmación del diagrama de flujo?															
Enumeración de posibles riesgos y medidas de control	¿Cómo se hace la enumeración de riesgos?															
	¿En qué se basan las medidas de control?															
Establecimiento de límites críticos para cada punto de control	¿Cómo se establecen los límites críticos?															
Establecimiento de un sistema de vigilancia para cada punto crítico	¿Qué elementos debe contener el sistema de vigilancia?															
Establecimiento de medidas correctivas	¿Cómo son las medidas correctivas?															
Establecimiento de procedimientos de comprobación	¿Qué deben contener los procedimientos de comprobación?															
Establecimiento de un sistema de documentación y registro.	¿Cuáles son las características del sistema de documentación y registro?															

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

Fecha de la validación: _____

Nombres y apellidos del validador: _____

Firma del validador: _____

Objetivo específico: Describir las no conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica.

Variable: No conformidades más frecuentes en la industria farmacéutica.

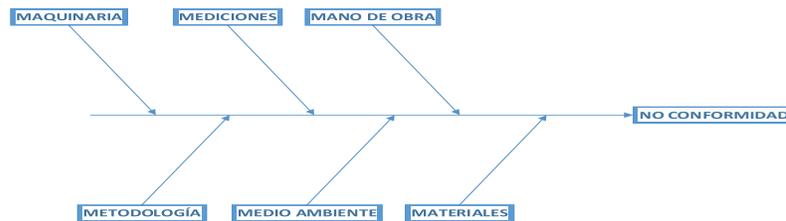
Definición de la variable: Incumplimiento de un requisito

Técnica de recolección: Observación indirecta.

Dimensión: No conformidades más frecuentes presentes en medicamentos sólidos de uso oral.

Instrumento: Matriz de revisión documental / Diagrama de causa y efecto.

Indicadores	Ítems	Pertinencia					Redacción					Adecuación				
		5	4	3	2	1	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
No conformidad	¿Cuáles son las no conformidades más frecuentes en la fabricación de tabletas?															
	¿Cuáles son las no conformidades más frecuentes en la fabricación de cápsulas duras?															
	¿Cuáles son las no conformidades más frecuentes en la fabricación de cápsulas blandas?															
Causas	¿Cuáles son las causas que impactan en las no conformidades en la fabricación de tabletas?															
	¿Cuáles son las causas que impactan en las no conformidades en la fabricación de cápsulas duras?															
	¿Cuáles son las causas que impactan en las no conformidades en la fabricación de cápsulas blandas?															



OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

Fecha de la validación: _____

Nombres y apellidos del validador: _____

Firma del validador: _____

Objetivo específico: Describir la validación de los sistemas de producción en una industria farmacéutica.

Variable: Validación de los sistemas de producción en una industria farmacéutica

Definición de la variable: Validación, verificación de que los requisitos especificados son adecuados para un uso previsto.

Técnica de recolección: Observación / **Dimensión:** Validación

Instrumento: Guía para registro anecdótico

Indicadores	Ítems	Pertinencia					Redacción					Adecuación				
		5	4	3	2	1	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Validación de procesos	¿Cómo se efectúa la validación de procesos?															
Validación de limpieza	¿Cuáles es la importancia de la validación de limpieza?															
	¿Cuáles son las consideraciones principales al validar un proceso de limpieza?															
Validación de métodos de análisis y medición	¿Qué tipos de pruebas deben ser validadas?															
	¿Qué características se evalúan en un método analítico?															

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

Fecha de la validación: _____

Nombres y apellidos del validador: _____

Firma del validador: _____

Objetivo específico: Describir los pasos para el diseño y desarrollo de un producto farmacéutico.

Variable: Diseño y desarrollo de un producto farmacéutico.

Definición de la variable: Diseño y desarrollo, conjunto de procesos que transforma los requisitos en características especificadas o en la especificación de un producto, proceso o sistema. (ISO, 2015)

Dimensión: Formulación

Instrumento: Guía para registro anecdótico / entrevista.

Indicadores	Ítems	Pertinencia					Redacción					Adecuación				
		5	4	3	2	1	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Características del principio activo	¿Cómo se caracteriza un principio activo?															
Selección de excipientes	¿Cómo se caracterizan los excipientes?															
	¿Qué características deben tomarse en cuenta en los excipientes?															
Definición de especificaciones	¿Qué atributos obligatorios debe tener un producto farmacéutico?															
	¿Qué características secundarias puede tener un producto farmacéutico?															
Selección del material de empaque	¿Qué tipos de material de empaque pueden usarse en la industria farmacéutica?															
	¿Cuáles son los criterios de selección del material de empaque para un producto farmacéutico?															

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

Fecha de la validación: _____

Nombres y apellidos del validador: _____

Firma del validador: _____

Dimensión: Estabilidad

Indicadores	Ítems	Pertinencia					Redacción					Adecuación				
		5	4	3	2	1	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Protocolo de estabilidad	¿Qué normas rigen la estabilidad de productos farmacéuticos?															
	¿Qué debe contener un protocolo de estabilidad?															
Análisis de los resultados	¿Qué información se obtiene de un estudio de estabilidad?															
	¿Cómo deben reportarse los resultados de un estudio de estabilidad?															
Definición del periodo de validez	¿Qué se entiende por periodo de validez de un producto farmacéutico?															
	¿Cómo se obtiene el periodo de validez en un producto farmacéutico?															

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

Fecha de la validación: _____

Nombres y apellidos del validador: _____

Firma del validador: _____

Anexo 2: Validación de la propuesta

Caracas, marzo de 2018

Ciudadano

Presente.

Tengo el honor de dirigirme a usted, en la oportunidad de solicitar su valiosa colaboración, en el sentido de servir como experto en la validación la propuesta de sistema de gestión anexa a la presente comunicación, relacionada con el trabajo de grado titulado: **SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD BASADO EN EL PRINCIPIO DEL ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL APLICABLE A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN VENEZUELA**

Mucho le agradezco sus aportes en cuanto a su opinión en la presente propuesta, ya que es de gran importancia para garantizar la funcionalidad de la misma como aporte para la gestión de la calidad en la industria farmacéutica en Venezuela.

Atentamente

Borges Serrano David Emilio

Cursante de la Maestría

Sistemas de la Calidad

INSTRUCCIONES

A continuación se presenta la propuesta a validar del sistema de gestión de la calidad, el cual se aplica a industrias del sector farmacéutico. Lea el documento y marque con una (X), su criterio en cuanto a los aspectos que a continuación se señalan:

PERTINENCIA	Relación estrecha del apartado propuesto para dar respuesta a un requisito legal o reglamentario y para aportar mejoras a la gestión de la calidad.
REDACCIÓN:	Es la interpretación unívoca del enunciado del apartado, a través de la claridad y precisión del uso del vocabulario técnico.

Se sugiere colocar en el recuadro de observaciones, aquellas sugerencias que considere pertinentes y en caso de requerirlo, sírvase escribir las sugerencias o correcciones sobre el enunciado de la pregunta.

La escala a utilizar es:

5: EXCELENTE: El indicador se presenta en grado muy superior al mínimo aceptable.

4: MUY BUENO: El indicador se presenta en grado superior al mínimo aceptable, sin llegar a ser excelente.

3: BUENO: El indicador se presenta en grado igual o ligeramente superior al mínimo aceptable.

2: REGULAR: El indicador no llega al mínimo aceptable pero se acerca a él.

1: DEFICIENTE: El indicador está lejos de alcanzar el mínimo aceptable.

Glosario

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Acción correctiva: Es aquella acción tomada frente a una no conformidad orientada a eliminar la causa de la no conformidad.										
Acción correctora: Es aquella acción orientada a eliminar directamente una no conformidad o incumplimiento.										
Calibración: Operación que bajo condiciones especificadas establece, en una primera etapa, una relación entre los valores y sus incertidumbres de medida asociadas obtenidas a través de los patrones de medida, y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas y, en una segunda etapa, utiliza esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medida a partir de una indicación.										
Especificidad: Es la capacidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de componentes que se puede esperar que estén presentes. Entre los más comunes que se toman en cuenta tenemos las impurezas, las sustancias relacionadas, y sustancias de degradación y la matriz.										
Exactitud: Esta expresa la cercanía de acuerdo entre el valor que se acepta como un valor verdadero convencional o un valor de referencia aceptado y el valor encontrado utilizando una metodología analítica determinada. En algunas referencias este término es referido como veracidad.										
Límite crítico: Criterio que diferencia la aceptabilidad de la inaceptabilidad.										
Límite de alerta: Criterio que sirve como advertencia cuando un punto crítico podría salirse de control si no se toma una acción correctiva.										
Límite de cuantificación: Es la cantidad más baja de analito en una muestra que puede determinarse cuantitativamente con precisión y precisión adecuadas en un procedimiento analítico individual.										
Límite de detección: Es la cantidad más baja de analito en una muestra que puede detectarse pero no necesariamente cuantificarse como un valor exacto con un procedimiento analítico individual.										
Linealidad: En un procedimiento analítico es la capacidad, dentro de un rango dado, para obtener resultados de prueba que son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra.										
Medicamento seguro: Es aquel cuya producción, distribución, almacenamiento y dispensación han observado las normas de calidad que permiten garantizar que, efectivamente, el producto es capaz de brindar los efectos terapéuticos para los que ha sido indicado.										
Precisión: Esta expresa la cercanía de la concordancia entre una serie de mediciones obtenidas a partir de pruebas múltiples de la misma muestra homogénea en las condiciones prescritas de un procedimiento analítico. La precisión de un procedimiento analítico generalmente se expresa como la varianza, la desviación estándar o el coeficiente de variación de una serie de mediciones.										
Peligro: Agente biológico, químico o físico presente en el alimento, o bien la condición en que éste se halla, que puede causar un efecto adverso para la salud.										
Precisión: Proximidad entre los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones especificadas.										
Programa prerrequisitos: Condiciones y actividades básicas que son necesarias para mantener a lo largo de toda la cadena de fabricación un ambiente higiénico apropiado para la producción, manipulación y provisión de medicamentos seguros. En la industria farmacéutica podemos resaltar las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Documentación, entre otras.										
Programas prerrequisitos operativos: Identificado por el análisis de peligros como esencial para controlar la probabilidad de introducir riesgos relacionados con la obtención de medicamentos seguros y la contaminación o proliferación de peligros en los productos o en el ambiente de producción.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Punto crítico de control: Etapa en la que puede aplicarse un control y que es esencial para prevenir o eliminar un riesgo potencial para la obtención de medicamentos seguros o para reducirlo a un nivel aceptable.										
Rango: Es el intervalo entre la concentración superior e inferior de analito en la muestra para el que se ha demostrado que el procedimiento analítico tiene un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad. El rango especificado normalmente se deriva de los estudios de linealidad y depende de la aplicación prevista del método analítico sometido a evaluación.										
Robustez: Es una medida de la capacidad de un procedimiento analítico para no verse afectado por pequeñas, pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y proporciona una indicación de su fiabilidad durante el uso normal.										
Verificación: Aportación de evidencia objetiva de que un elemento satisface los requisitos especificados.										

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

3. REQUISITOS DE LA GESTIÓN DE LA CALIDAD

3.1. Estructura organizativa.

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Se debe contar con una estructura de Garantía de Calidad autónoma e independiente de los procesos de manufactura, la cual debe tener a su vez unidades de Control de la Calidad, Aseguramiento de la Calidad, Validación y Documentación.										
Formación del equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos este es comparable al equipo de HACCP, el mismo debe contar con un recurso humano multidisciplinario de las distintas unidades de Compras, Producción, Recursos Humanos, Ingeniería y Mantenimiento, Tecnología e Información, Innovación y Desarrollo y Calidad, de forma tal de definir las políticas, los objetivos y la contribución de cada área dentro de la obtención de productos seguros para el usuario final.										

3.2. Documentación.

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Se debe contar con un manual de normalización que de directrices sobre cómo se deben estructurar los manuales, procedimientos, instrucciones y formularios.										
Deben estar definidas las responsabilidades en todas las actividades, procesos y sistemas.										
Debe existir una figura asociada a la gestión de la calidad encargada del control de los documentos.										
Debe mantenerse registros o información documentada que sirva como evidencia del cumplimiento de las normas y asuntos regulatorios.										
Debe expresarse de que forma y como se almacenan los registros generados en el sistema de gestión.										
Debe estar controlado todo documento que se genere, así como las copias que se emitan de forma tal de que todas las partes interesadas reciban las actualizaciones simultáneamente cuando sean implementadas.										
Deben definirse claramente en las instrucciones de trabajo quienes son los custodios de los registros y el tiempo de almacenamiento como archivo activo de los mismos.										
Evitar el uso de documentos no controlados, obsoletos y que puedan afectar la obtención de medicamentos seguros.										
Todos los registros deben estar legibles y fácil de recuperar e identificar.										

3.3. Generalidades: En la organización se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Tener un sistema de planificación que permita gestionar los procesos de forma organizada.										
Asegurarse que todo riesgo de obtención de un medicamento no seguro sea identificado, comunicado y minimizado.										
Comunicar las políticas y objetivos de la calidad y verificar la alineación de todas las partes con su cumplimiento.										
Evaluar periódicamente el sistema de gestión para identificar problemas, asegurando así la obtención de medicamentos seguros y la mejora continua.										

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

4. RESPONSABILIDAD DE LA DIRECCIÓN

4.1. Responsabilidades generales de la dirección. La alta dirección debe dar evidencia de su compromiso con la gestión de la calidad y la obtención de medicamentos seguros:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Mostrando que la misión de la organización apoyan la gestión de la calidad.										
Comunicando a la organización la importancia de cumplir los requisitos del sistema de gestión los requisitos legales y reglamentarios, así como los requisitos del cliente relacionados con la obtención de medicamentos seguros.										
Estableciendo la política de la calidad.										
Llevando a cabo las revisiones por la dirección.										
Asegurando la disponibilidad de recursos.										

4.2. Política de la calidad y obtención de medicamentos seguros. La alta dirección debe definir, documentar y comunicar la política de la calidad y obtención de medicamentos seguros, asegurándose que la misma:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Se integra con la misión y la visión del negocio.										
Es aplicable a las operaciones que realiza la empresa.										
Ayuda a dar cumplimiento a los requisitos legales y reglamentarios.										
Es conocida en todos los niveles de la organización.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Se revisa conforme cambian las estrategias de la organización o el entorno.										
Su cumplimiento puede medirse mediante unos objetivos de la calidad.										

4.3. Líder del equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos. Debe asegurarse que exista un líder para el equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos con autoridad para:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Dirigir el equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos.										
Asegurarse de la formación y educación pertinente de los miembros del equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos.										
Asegurar que se establece, implementa, mantiene y actualiza el sistema de gestión de la calidad y riesgos.										
Informar a la alta dirección de la organización sobre la eficacia y adecuación del sistema de gestión de la calidad y riesgos.										

4.4. Comunicación

c. Comunicación externa. Para asegurarse de que a través de la cadena de fabricación está disponible la suficiente información sobre los temas que conciernen a la calidad y obtención de medicamentos seguros, la organización debe establecer, implementar y mantener herramientas eficaces para comunicarse con:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Proveedores y prestadores de servicio.										
Clientes o consumidores.										
Entes reguladores.										
Otras partes interesadas.										

d. Comunicación interna. La organización debe establecer, implementar y mantener pautas eficaces para la comunicación con el personal sobre las cuestiones que afectan la obtención de medicamentos seguros, asegurando la oportuna comunicación de los cambios realizados en:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Productos nuevos.										
Materias primas o proveedores.										
Sistemas, locales y equipos de producción.										
Programas de limpieza y desinfección.										
Métodos de manufactura.										
Cambios en las especificaciones.										
Quejas y reclamos.										

4.5. Preparación ante emergencias.

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
En la organización se debe estar preparado ante emergencias, accidentes o imprevistos que pudieran afectar la obtención de medicamentos inocuos.										

4.6. Revisión por la dirección. La alta dirección debe revisar a intervalos planificados el sistema de gestión de la calidad y riesgos para asegurarse de su conveniencia, adecuación y eficacia continuas. Debe revisarse lo siguiente:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Las acciones de seguimiento de revisiones por la dirección previas.										
El análisis de los resultados de las actividades de verificación.										
Circunstancias cambiantes que puedan afectar a la obtención de medicamentos seguros.										
Situaciones de emergencia, accidentes y retirada del producto.										
La revisión de los resultados de las actividades de actualización del sistema.										
La revisión de las actividades de comunicación, incluyendo la retroalimentación del cliente.										
Auditorías externas o inspecciones.										

Cada revisión será el insumo de partida para la toma de decisiones y ajustes orientados a:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Asegurar la obtención de medicamentos seguros.										
Dar cumplimiento a regulaciones sanitarias.										
Mejorar la eficacia del sistema de gestión de la calidad y riesgos.										
Reestructurar o mejorar la política de gestión de la calidad y obtención de medicamentos seguros.										

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

5. PROGRAMAS DE PRERREQUISITO

Los programas prerrequisitos que desglosaran tienen un carácter obligatorio para las entidades sanitarias en referencia a la manufactura de productos farmacéuticos dirigidos a humanos, esto se debe a que fundamentalmente:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Controlan la probabilidad de introducir riesgos a la obtención de medicamentos seguros.										
Evitan la contaminación con agentes exógenos físicos, químicos o microbiológicos que comprometan la seguridad del medicamento.										
Ayudan a garantizar que los requisitos se cumplirán homogéneamente en cada lote de fabricación.										

5.1. Buenas prácticas de Manufactura. En la organización se debe:

a. Contar con un sistema de garantía de la calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos el cual debe asegurar:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación y otros códigos relacionados.										
Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito.										
Que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo.										
Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión, y uso de materia prima y de envasado adecuados.										
Que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, y productos a granel, y otros controles, calibraciones, y comprobaciones durante el procesado;										
Que el producto acabado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.										
Que los productos sean vendidos una vez las personas autorizadas hayan verificado su cumplimiento con las especificaciones.										

b. Los procesos de manufactura deben asegurar que:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente por expertos, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada.										
Se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.										
Que se disponga de todos los medios necesarios, como; personal adecuadamente calificado y capacitado; infraestructura y espacio apropiados; equipos y servicios adecuados; materiales, envases, y etiquetas correctos; procedimientos e instrucciones aprobados; almacenamiento y transporte apropiados; y personal, laboratorios, y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción;										
Las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles.										
Los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procesos.										
Se mantengan registros, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.										
El almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.										
Se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta;										
Se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.										

c. El control de la calidad

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayo, así como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto. Los requisitos para el control de la calidad serán descritos en el punto del prerrequisito buenas prácticas de laboratorio										

d. Saneamiento e higiene

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Cada uno de los aspectos de la fabricación de debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección, y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio de saneamiento e higiene.										

e. Validación;

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano.										

f. Quejas;

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Todas las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben examinarse cuidadosamente de conformidad con procedimientos establecidos por escrito										

g. Retiro de un producto; en la organización se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.										
Designarse a una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad.										
Determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez, al menos al nivel de hospitales y farmacias.										
Notificar inmediatamente a las autoridades competentes de todos los lugares en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o sospechado.										
Registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.										
Efectuarse periódicamente una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.										
Darse instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.										

h. Producción y análisis por contrato

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
La producción y el análisis por contrato deben ser definidos, mutuamente acordados, y controlados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo, o análisis sean de calidad insuficiente. Debe existir un contrato escrito entre el contratante y el contratista, el cual estipule claramente las obligaciones de cada una de las partes. En el contrato debe establecerse claramente la forma en que la persona encargada de autorizar la circulación de cada lote de productos destinados a la venta, o de expedir el certificado de análisis, debe cumplir plenamente con sus responsabilidades.										

i. Autoinspección y auditorías de calidad

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Tienen por objeto evaluar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPM y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales, como por ejemplo en caso de que un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando las entes reguladores de salud han anunciado una inspección. En el grupo encargado de la autoinspección deben incluirse personas que puedan evaluar el cumplimiento en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
procedimiento de autoinspección debe documentarse, y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento.										

j. Personal

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Se debe contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito. Además deben conocer los principios de las buenas prácticas de manufactura que les incumben.										

5.2. Buenas Prácticas de Laboratorio. El laboratorio de Control de Calidad debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Ser una entidad legalmente autorizada para funcionar y pueda ser considerada legalmente responsable.										
Tener personal gerencial y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para cumplir sus obligaciones.										
Contar con las medidas para asegurar que la gerencia y el personal no estén sujetos a presiones comerciales, políticas, financieras y de otro tipo o conflictos de interés que puedan afectar en forma adversa la calidad de su trabajo										
Definir, con la ayuda de organigramas, la organización y estructura de la gestión del laboratorio.										
asegurar la trazabilidad de la muestra desde la recepción, a través de										
todas las etapas analíticas, hasta completar el informe de análisis										
Auditar periódica y sistemáticamente sus actividades.										
Asegurar un flujo adecuado de información entre el personal a todos los niveles										

i. Tener un control de los documentos:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Estableciendo y manteniendo procedimientos para controlar y revisar todos los documentos.										
Asegurando que cada documento, ya sea de calidad o técnico, tenga una identificación número de versión y fecha de implementación únicos; los procedimientos operativos estándar apropiados y autorizados estén disponibles en ubicaciones pertinentes; los documentos se mantengan actualizados y revisados. todos los miembros del personal que correspondan sean capacitados con los POE nuevos y revisados y la documentación de calidad, incluyendo los registros, se conserven por un mínimo de cinco años.										

j. Contar con el personal que:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Tenga la educación, capacitación, conocimiento técnico y experiencia necesaria para sus funciones asignadas										
Cuando esté en capacitación debe ser supervisado apropiadamente, recomendándose una evaluación formal después de la capacitación										
Mantenga las descripciones de cargo vigentes para todos los involucrados en los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones.										

k. Contar con instalaciones que:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Deben ser de tamaño, construcción y ubicación adecuados.										
Deben disponer de equipos de seguridad adecuados situados apropiadamente y medidas para asegurar un buen mantenimiento. Cada laboratorio deberá estar equipado con instrumentos y equipos adecuados, incluyendo mesas de trabajo, estaciones de trabajo y campanas de extracción.										
Las condiciones ambientales, incluyendo iluminación, fuentes de energía, temperatura, humedad y presión de aire, tienen que ser apropiadas para las funciones y operaciones que se efectúen.										
Las instalaciones de archivo deben garantizar el almacenamiento seguro y recuperación de todos los documentos.										
Deben contar con procedimientos para la eliminación segura de los distintos tipos de residuos.										
Los ensayos microbiológicos, deben ser conducidos en una unidad del laboratorio diseñada y construida apropiadamente.										
Las instalaciones de almacenamiento deben estar bien organizadas para el almacenamiento correcto de muestras, reactivos y equipos.										

l. Equipos e instrumentos

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, contruidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados, y mantenidos según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo en el ambiente de trabajo.										
El laboratorio debe contar con los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y calibraciones, validaciones y verificaciones.										
Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados para muestreo, deben cumplir los requisitos del laboratorio y las especificaciones del										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
estándar correspondiente, así como ser verificados, calificados y/o calibrados regularmente.										

m. En referencia a los reactivos

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Todos los reactivos y sustancias químicas, incluyendo solventes y materiales usados en ensayos y valoraciones, deben ser de calidad apropiada.										
Los reactivos deben ser comprados a proveedores autorizados y reconocidos y deben ir acompañados por el certificado de análisis y la hoja de datos de seguridad.										
En la preparación de soluciones reactivo, debe estar clara la responsabilidad, que debe estar detallada en la descripción de cargo, debe seguir un procedimiento a seguir y deben guardarse registros de dichas preparaciones.										
Las etiquetas de todos los reactivos deben especificar claramente; el contenido, el fabricante, la fecha de recepción y fecha en que se abrió el envase; la concentración, si corresponde; las condiciones de almacenamiento; y la fecha de vencimiento o reanálisis.										
Las etiquetas de las soluciones de reactivos preparadas en el laboratorio deben especificar claramente; el nombre, la fecha de preparación y las iniciales del técnico o analista, la fecha de vencimiento o reanálisis; y, la concentración, si corresponde.										
Las soluciones volumétricas preparadas en el laboratorio deben especificar claramente: el nombre, la concentración la fecha de preparación y las iniciales del analista, la fecha de estandarización y las iniciales del analista; y el factor de estandarización.										
Todos los envases deben ser inspeccionados visualmente para asegurar que los precintos estén intactos durante su almacenamiento y distribución.										
El agua debe considerarse como un reactivo. Debe usarse el grado apropiado para un ensayo específico.										
Las existencias de reactivos deben mantenerse en un almacén bajo condiciones de almacenamiento apropiadas.										

n. Los patrones y las sustancias de referencia deben:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Tener una adecuada trazabilidad metrológica.										
Tener un procedimiento para su manejo y utilización.										
Estar debidamente identificados con nombre, pureza, fecha de estandarización, fecha de reanálisis, lote y origen.										
Venir acompañado de la documentación de soporte, certificado de análisis y hoja de seguridad.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Los patrones de trabajo preparados en el laboratorio deben ser reanalizados y monitoreados a ciertos intervalos de tiempo.										

o. Adicionalmente:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Debe existir una trazabilidad e identificación de la muestra desde su ingreso al laboratorio hasta la entrega de los reportes analíticos.										
Toda muestra debe venir acompañada de una solicitud de análisis o formulario que complete todos los datos en referencia al origen de la misma.										
Debe estar documentado el analista responsable del análisis así como los equipos, materiales e instrumentos utilizados para una muestra en particular.										
Deben conservarse todos los datos sin procesar ya sean emitidos por ordenadores, sistemas automatizados o tomados manualmente por el analista para su revisión.										
Los procedimientos analíticos deben estar validados.										
El informe analítico debe proporcionar información inequívoca de los resultados que están asociados a uno solo lote de producto.										

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

5.3. Validación

5.3.1. Plan maestro de validación. Se debe redactar un documento que abarque la totalidad de los sistemas, procesos, equipos e instrumentos y las fechas en las cuales serán sometidos a las pruebas de validación, calibración o certificación. Este plan debe incluir.

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Instrumentos de medición.										
Sistemas de medición.										
Sistemas de apoyo crítico.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Equipos de manufactura.										
Procedimientos de manufactura.										
Procedimientos de limpieza.										
Métodos de análisis.										
Fechas de validaciones y revalidaciones.										
Causas de las revalidaciones.										

5.3.2. Sistemas, equipos e instrumentos Dado que los procesos son llevados a cabo en sistemas y utilizando equipos estos deben ser los primeros en certificarse.

5.3.2.1. Certificación de la instalación y certificación operativa, esta se realiza para demostrar que un equipo o sistema está correctamente instalado y opera según lo esperado, ambas certificaciones deben hacerse en los equipos, instrumentos y sistemas identificados en el plan maestro de validación; en esta fase se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Tener un documento que indique las pruebas a realizar.										
Estar definidas las responsabilidades en las pruebas a ejecutar.										
Definir el objetivo de la certificación.										
Describir el equipo o el sistema.										
Explicar paso a paso las pruebas a realizar.										
Enumerar los insumos necesarios.										
Elaborar los formularios para recoger los datos que se pretenden medir.										
Elaborar el informe que describa la aptitud del equipo o sistema para el fin para el que fue concebido.										

5.3.2.2. Certificación funcional, esta aplica a ciertos equipos o sistemas definidos como de apoyo crítico, en esta fase se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Tener un documento que indique las pruebas a realizar.										
Estar definidas las responsabilidades en las pruebas a ejecutar.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Definir el objetivo de la certificación.										
Describir el equipo o el sistema.										
Explicar paso a paso las pruebas a realizar.										
Enumerar los insumos necesarios.										
Elaborar los formularios para recoger los datos que se pretenden medir.										
Elaborar el informe que certifique el funcionamiento del sistema o equipo.										
Entre los equipos o sistemas que requieren certificación del funcionamiento podemos mencionar: <ul style="list-style-type: none"> • Sistema de tratamiento y suministro de agua purificada. • Sistema de aire acondicionado. • Sistema de vacío. • Sistemas de aire comprimido. • Autoclaves. • Hornos y sistemas de calentamiento. • Sistemas de enfriamiento. • Deshumidificadores. 										

5.3.3. Proceso de limpieza y desinfección

La limpieza y desinfección representa un paso fundamental en la obtención de medicamentos seguros, la función principal de esta validación son fundamentalmente

3:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Que cantidad queda del producto anterior posterior a la limpieza.										
Existe la presencia de microorganismos posterior a la limpieza y desinfección.										
Que cantidad queda del agente limpiador o desinfectante.										

5.3.3.1. Protocolo de validación de limpieza y desinfección, este debe incluir:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Responsable de la validación.										
Objetivo y alcance.										
Pasos a seguir para la validación.										
Procedimiento de limpieza.										
Área y fecha de ejecución.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Puntos de muestreo.										
Insumos necesarios.										
Lista detallada de los agentes de limpieza.										
Hoja de seguridad y ficha técnica de los agentes de limpieza.										
Metodología analítica para la detección de trazas.										
Metodología analítica para la detección de microorganismos.										
Puntos de muestreo.										
Formularios para la recolección de datos.										

5.3.3.2. Informe de validación, este debe incluir.

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Resultados cuantitativos de la detección de trazas.										
Equipos y áreas donde se hicieron las pruebas.										
Agentes de limpieza y desinfección evaluados.										
Personal presente durante las pruebas.										
Conclusiones.										
Fecha de próxima revisión.										

5.3.4. Validación de procesos de manufactura.

5.3.4.1. Protocolo de validación, este debe incluir:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Responsable de la validación.										
Objetivo y alcance.										
Pasos a seguir para la validación.										
Procedimiento de manufactura.										
Información de la maquinaria.										
Información de los sistemas de apoyo.										
Área y fecha de ejecución.										
Insumos necesarios.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Metodología analítica para la evaluación de la calidad del producto obtenido en las condiciones de prueba.										

5.3.4.2. Informe de validación, este debe incluir.

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Resultados cuantitativos de la evaluación de la calidad del producto obtenido.										
Equipos y áreas donde se hicieron las pruebas.										
Procesos de manufactura evaluados.										
Condiciones de las pruebas.										
Personal presente durante la validación.										
Conclusiones.										
Fecha de próxima revisión.										

5.3.5. Validación de métodos de análisis.

5.3.5.1. Protocolo de validación, este debe incluir.

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Responsable de la validación.										
Objetivo y alcance.										
Pasos a seguir para la validación.										
Datos y especificaciones del producto o materia prima.										
Método analítico										
Información de los instrumentos.										
Información de los materiales de referencia.										
Área y fecha de ejecución.										
Insumos necesarios.										

5.3.5.2. Exactitud, aplica a análisis cuantitativos como son la determinación cuantitativa de impurezas y la determinación del contenido o pureza, estas pruebas deben realizarse:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Utilizando materiales de referencia certificados o con pureza conocida.										
Preparando muestras seriadas que sirvan para demostrar el error cuantitativamente cuando se compara el valor obtenido en una muestra contra el obtenido contra un patrón.										
Preparando réplicas de las sustancia de referencia de forma de poder calcular el porcentaje de correlación.										

5.3.5.3. Precisión, aplica a análisis cuantitativos como son la determinación cuantitativa de impurezas y la determinación del contenido o pureza, estas pruebas deben realizarse:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Utilizando materiales de referencia certificados o con pureza conocida.										
Preparando muestras seriadas por un mismo analista que sirvan para demostrar la desviación estándar producida (repetibilidad).										
Asignado el mismo análisis a otros analistas otros días diferentes para determinar la desviación que existe entre ellos (precisión intermedia).										

5.3.5.4. Robustez, aplica a los análisis de contenido y pureza, identidad, límite de impurezas y determinación cuantitativa de impurezas. Para la evaluación de la robustez se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Determinar en base a la experiencia cuales son los cambios más posibles que puedan generarse en un análisis de rutina.										
Elaborar una matriz de los cambios posibles que puedan generarse y medir la influencia de la introducción de varios de ellos en los resultados obtenidos.										
Notificar los cambios que impactan más en los resultados para incluir las acotaciones en la metodología analítica.										

5.3.5.5. Linealidad, es aplicable a los análisis cuantitativos de pureza, contenido e impurezas. Para su evaluación se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Realizar diluciones seriadas de concentraciones conocidas de un material de referencia.										
Introducir en los instrumentos y establecer una relación entre intensidad de la señal y concentración.										
Establecer una línea de regresión y el coeficiente de determinación.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Reportar el rango de concentración en el que la respuesta instrumental es lineal.										

5.3.5.6. Rango, aplica para la determinación cuantitativa de impurezas y los ensayos de pureza o potencia. En esta evaluación se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Definir la máxima concentración posible en la que podría encontrarse el analito en una muestra susceptible a evaluación. Para ensayos cuantitativos del principio activo se usa 80 % - 120 % del declarado, para la determinación de una impureza desde su límite hasta un 120 %.										
Realizar mínimo 8 diluciones seriadas de concentraciones conocidas de un material de referencia.										
Calcular la linealidad en ese rango mediante el coeficiente de determinación.										
Determinar cuál es la máxima y la mínima concentración en la que se obtiene una respuesta proporcional entre la concentración y la respuesta instrumental.										

5.3.5.7. Límite de detección, esta evaluación aplica a los ensayos de identidad y las impurezas límites. Para ello se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Determinar la señal que produce el blanco para la magnitud que se desea medir y calcular para 3 réplicas del mismo la desviación estándar.										
Preparar una solución madre y realizar tantas diluciones como sean necesario hasta alcanzar una señal instrumental igual al producto de tres veces la señal generada por el blanco.										
Preparar 3 soluciones que produzcan 3 veces la señal del blanco y medir cada una por triplicado										
El límite de detección el límite de detección estará dado por el cociente de 3 veces la desviación estándar del blanco entre la respuesta instrumental de la muestra entre su concentración.										

5.3.5.8. Límite de cuantificación, este es aplicable a la determinación cuantitativa de impurezas y para su evaluación se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Preparar una solución blanco y determinar su señal con por lo menos 3 réplicas del mismo.										
Preparar soluciones diluidas del analito realizar lecturas de las soluciones del estándar.										

6. APLICACIÓN DEL SISTEMA DE ANÁLISIS DE RIESGOS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL.

6.1. Formación del equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos:

Debe estructurarse un equipo con competencias en la gestión de los riesgos el cual tendrá las siguientes características:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Poseer un Líder del Equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos, el cual no tendrá otras responsabilidades dentro de la organización.										
Poseer por lo menos un representante de la unidad de compras.										
Poseer por lo menos un representante de la unidad de operaciones o producción.										
Poseer por lo menos un representante de la unidad de innovación y desarrollo.										
Poseer por lo menos un representante de la unidad de ingeniería y mantenimiento.										
Poseer por lo menos un representante de recursos humanos.										
Poseer por lo menos un representante de control de la calidad y uno de aseguramiento de la calidad.										
El Líder del Equipo de Gestión de Riesgos y Calidad, debe pautar las reuniones y los temas a tratar en las mismas por lo menos una vez al mes.										
Cuando ocurran desviaciones que puedan comprometer la eficacia y la inocuidad del producto farmacéutico deben realizarse reuniones del Equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos para evaluar el impacto de dichas desviaciones en la calidad así como generar soluciones para las mismas.										
Los miembros del equipo son los responsables de comunicar las decisiones que se tomen y los cambios ejecutados a todas las partes involucradas de forma tal de que todos en la organización estén orientados en los mismos objetivos.										

6.2. Desarrollo de productos farmacéuticos eficaces e inocuos.

6.2.1. Caracterización de los componentes de la fórmula.

Esto debe realizarse para todas las materias primas que se pretenden utilizar incluyendo el sistema envase-cierre. Entre esas características tenemos:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas.										
Origen, si es mineral, animal, vegetal o sintético.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Método de obtención, deberá solicitarse al fabricante el flujograma de elaboración donde se podrán establecer posibles contaminantes o variaciones presentes en la materia prima.										
Posibles interacciones, estas pueden estar documentadas en diversas monografías, en el caso de no conseguir información suficiente se debe evaluar las estructuras químicas de los componentes para deducir la posible ocurrencia de reacciones.										
Especificaciones técnicas de calidad, estas deberán ser preferiblemente las descritas en monografías oficiales, junto con las obligatorias dentro de cada organización.										
Evaluación del proveedor o fabricante.										
Resultados obtenidos al utilizarla en otros productos. Se puede revisar estudios de estabilidad de otros productos en los que han sido utilizados esos componentes así como los apuntes de los formuladores en referencia al comportamiento obtenido durante su utilización.										
Método de análisis o evaluación, para ello debe incluirse: <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de identificación. • Evaluación de impurezas. • Evaluación de la pureza. • Otros análisis específicos. 										
Certificado de análisis expedido por el proveedor.										
Resultados de los análisis realizados en control de calidad.										

6.2.2. Caracterización del producto a desarrollar.

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Categoría terapéutica a la que va a destinarse. Describir si el o los principios activos tienen un efecto analgésico, antihistamínico, va dirigido a pruebas de diagnóstico, etc.										
Rango terapéutico. Este se obtiene de los estudios clínicos y hace referencia a la dosis mínima de acción y la dosis en la que puede presentar reacciones adversas.										
Edad del usuario final.										
Vía de administración.										
Farmacocinética de los principios activos. En esta caracterización debe tomarse en cuenta. <ul style="list-style-type: none"> • Solubilidad del principio activo. • Punto de absorción. • Biodisponibilidad. • Bioequivalencia in-vitro. • Mecanismo de distribución. • Mecanismo de eliminación. • Tiempo de vida media. 										
Farmacodinámica de los principios activos.										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Justificación de los componentes de la formula.										
Maquinarias a utilizar en la manufactura.										
Especificaciones técnicas de calidad del producto final.										
Método de análisis de evaluación de la calidad del producto final. En este deberá incluirse. <ul style="list-style-type: none"> • Características organolépticas, color, forma, etc. • Características físicas, dureza, dimensiones, etc. • Determinación del contenido. • Determinación de impurezas y sustancias de degradación. • Pruebas de desempeño como desintegración o disolución. 										
Evaluación toxicológica.										
Protocolo de estabilidad.										
Cumplimiento de todos los requisitos legales y reglamentarios.										

6.2.3. Elaboración del método de manufactura

Deben estar redactados de forma tal que minimicen la incertidumbre y deben contener lo siguiente:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Métodos de pesaje de la materia prima.										
Métodos de dispensación y transporte de la materia prima.										
Condiciones ambientales de trabajo como temperatura, humedad, presión positiva, etc.										
Maquinarias a ser utilizadas.										
Condiciones de operación de las maquinarias como velocidad, fuerza, etc.										
Orden de adición de los componentes de la formula y tiempos de mezclado para cada uno.										
Controles en proceso, como verificaciones de masa, temperatura, dureza, humedad, etc.										
Formularios para la recolección de datos.										
Gráficos de controles en proceso.										

6.2.4. Diagrama de flujo

Estos deben ser lo más específicos posibles y deben incluir, según sea cada caso, lo siguiente:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
La secuencia e interacción de todas las etapas de la fabricación.										
Interacción con otros procesos de apoyo.										
Los procesos contratados externamente y el trabajo subcontratado.										
Dónde se incorporan al flujo las distintas materias primas, los ingredientes y los productos intermedios.										
Controles en proceso.										
Dónde salen o se eliminan los productos finales, los productos intermedios, los subproductos y los desechos.										

6.3. Desarrollo de productos farmacéuticos eficaces e inocuos.

El equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos debe llevar a cabo un análisis de peligros para determinar cuáles son los riesgos que necesitan ser controlados, el nivel de control requerido para asegurar la producción de medicamentos seguros y qué combinación de medidas de control se requiere. Todos los riesgos relacionados con la calidad del producto farmacéutico razonablemente previsible en relación con el tipo de producto, las características del proceso y las instalaciones de elaboración utilizadas deben ser identificados y registrados. La identificación debe realizarse en base a:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
La información preliminar y los datos que genera la fase de investigación y desarrollo descrita en el apartado 6.2.										
La experiencia.										
La información externa de circunstancias que puedan afectar los procesos como datos epidemiológicos, climáticos etc.										
Datos teóricos asociados a los elementos, maquinarias y procesos que puedan afectar la obtención de medicamentos seguros.										
En esta identificación de peligros debe considerarse: <ul style="list-style-type: none"> Las etapas que preceden y siguientes a la operación a evaluar. Los instrumentos y equipos del proceso, sistemas de apoyo crítico y el entorno. Para cada peligro identificado se debe determinar, siempre que sea posible, el nivel aceptable de peligro para la obtención de medicamentos seguros. Y que ese 										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
nivel ayude a dar cumplimiento a los requisitos legales y reglamentarios. Se debe agregar una justificación y resultado de la determinación										

6.3.1. Evaluación de riesgos.

Para cada riesgo identificado se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Llevar a cabo una evaluación de los peligros, para determinar si su eliminación o reducción a niveles aceptables es esencial para la producción de un medicamento seguro.										
Evaluar si es necesario su control para permitir que se cumplan los niveles aceptables definidos.										
Evaluar de acuerdo con la posible severidad de los efectos adversos para la salud y la probabilidad de su ocurrencia.										
Describir la metodología utilizada, y se deben registrar los resultados de la evaluación de los peligros relacionados con la obtención de medicamento seguros.										
Para esto pueden valerse de herramientas como el análisis de modo y efecto de fallas, análisis ABC, etc.										
Dejar evidencia documental de cada uno de los peligros identificados por fase										

6.3.2. Selección y evaluación de las medidas de control.

Con base en la evaluación de riesgos del punto anterior, se debe seleccionar una apropiada combinación de medidas de control, que sea capaz de prevenir, eliminar o reducir estos riesgos relacionados con la obtención de medicamentos seguros a los niveles aceptables definidos. En esta selección cada control en proceso definido durante la fase de desarrollo del producto debe evaluarse en referencia a su eficacia para la eliminación o disminución de un riesgo asociado a la obtención de medicamentos seguros.

Las medidas de control seleccionadas deben clasificarse según necesiten ser gestionadas por el equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos a través de Programas de prerrequisitos operativos o mediante el plan gestión de riesgos. La selección y clasificación debe llevarse a cabo utilizando una serie de pasos sistemáticos y un enfoque lógico que incluya la evaluación con respecto a lo siguiente:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Su efecto sobre los peligros relacionados con la obtención de medicamentos seguros identificados según el rigor aplicado.										
Su viabilidad para el seguimiento, es decir, la capacidad para realizar su seguimiento en el momento oportuno para permitir correcciones en tiempo real.										
Su lugar dentro del sistema con respecto a otras medidas de control.										
La probabilidad de que falle el funcionamiento de una medida de control o la variabilidad significativa del procesamiento.										
La gravedad de las consecuencias en el caso de que falle su funcionamiento.										
Si la medida de control se establece y aplica específicamente para eliminar o reducir significativamente el nivel de riesgos.										
La interacción que ocurre entre dos o más medidas da como resultado un efecto combinado que es mayor que la suma de sus efectos individuales.										

6.3.3. Establecimiento de programas de prerrequisitos operativos.

Debe existir evidencia documentada de la aplicación de programas prerrequisitos que cumpla con las siguientes características:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Riesgo asociado a la obtención de medicamentos seguros a controlar mediante el programa.										
Medidas de control.										
Procedimientos de seguimiento que demuestren que los programas prerrequisitos operativos están implementados.										
Correcciones y acciones correctivas a tomar si el seguimiento muestra que los programas prerrequisitos operativos no están bajo control.										
Responsabilidades y autoridades;										
Registro del seguimiento.										

6.3.4. Establecimiento del Plan de Gestión de Riesgos

6.3.4.1. Plan de Gestión de Riesgos

El Plan de Gestión de Riesgos debe estar documentado y debe incluir la siguiente información para cada punto crítico de control:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Peligros relacionados con la obtención de medicamentos seguros a controlar en los PCC.										
Medidas de control.										
Límites críticos										
Procedimiento de seguimiento.										
Correcciones y acciones correctivas a tomar si se superan los límites críticos										
Responsabilidades y autoridades.										
Registro del seguimiento.										

6.3.4.2. Identificación de puntos críticos de control.

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Todo riesgo identificado debe ser controlado e incluido en el Plan de gestión de Riesgos, se debe identificar los puntos críticos de control para las medidas enumeradas.										

6.3.4.3. Determinación de los Límites Críticos y Límites de Alerta para los puntos críticos de control.

Deben determinarse los límites críticos para el seguimiento establecido para cada punto crítico de control. Deben establecerse los límites críticos para asegurarse de que en el producto final no se supera el nivel aceptable de los peligros relacionados con la obtención de medicamentos seguros. Los límites críticos de control deben:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Ser medibles.										
Tener documentados los motivos para la elección del límite crítico.										
Cuando están basados en datos subjetivos como por ejemplo procesos de inspección visual deben acompañarse de instrucciones y especificaciones así como educación, evaluación y capacitación del personal.										

6.3.4.4. Sistema para el seguimiento de puntos críticos de control.

Se debe establecer un sistema de seguimiento de cada punto crítico de control como evidencia de que el mismo está bajo control. El sistema debe incluir todas las mediciones u observaciones programadas relativas a los límites de alerta o los límites

críticos. El sistema de seguimiento debe constar de los procedimientos, instrucciones y registros pertinentes que incluyan lo siguiente:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Mediciones u observaciones que proporcionan resultados dentro de un plazo adecuado.										
Equipos de seguimiento utilizados.										
Métodos de calibración aplicables.										
Frecuencia del seguimiento.										
Responsabilidad y autoridad relativa al seguimiento y evaluación de los resultados del seguimiento.										
Los requisitos y métodos en materia de registro.										
Los métodos y la frecuencia del seguimiento deben permitir determinar cuándo se han superado los límites críticos, a tiempo para que el producto sea aislado antes de que se utilice o consuma.										

6.3.4.5. Establecimiento de medidas correctivas

Con el fin de hacer frente a las desviaciones que puedan producirse, deberán formularse medidas correctivas específicas para cada punto crítico de control identificado en el Sistema de Gestión de la Calidad y Riesgos. Estas medidas están orientadas a asegurar lo siguiente:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Que el punto crítico de control vuelva a estar controlado.										
La implementación de un sistema adecuado de eliminación del producto afectado.										
Que no vuelvan a ocurrir las desviaciones que afectaron el punto crítico de control.										
Documentar las acciones tomadas para futuros eventos similares.										

6.3.4.6. Establecimiento de procedimientos de comprobación

Deberán establecerse procedimientos de comprobación. Para determinar si el Sistema de Gestión de la Calidad y Riesgos funciona eficazmente, podrán utilizarse métodos, procedimientos y ensayos de comprobación y verificación, incluidos el muestreo aleatorio y el análisis. La frecuencia de las comprobaciones deberá ser suficiente para confirmar que el sistema de Gestión de la Calidad y Riesgos está funcionando eficazmente. Entre las actividades de comprobación se debe incluir:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Examen del Sistema de Gestión de la Calidad y Riesgos y de sus registros.										
Examen de las desviaciones y los sistemas de eliminación del producto no conforme o potencialmente no conforme.										
Confirmación de que los puntos críticos de control se mantienen bajo control.										
Cuando sea posible, las actividades de validación deberán incluir medidas que confirmen la eficacia de todos los elementos del plan de gestión de riesgos.										

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

7. CONTROL DE LAS NO CONFORMIDADES Y PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POTENCIALMENTE NO SEGUROS.

7.1. Gestión de eventos y desviaciones.

Todo incidente ocurrido previo o durante el proceso de manufactura de un producto farmacéutico que afecte la integridad del Sistema de Gestión de la Calidad y riesgos, pueda ocasionar un incumplimiento de un requisito legal o reglamentario, o produzca un medicamento potencialmente no seguro, debe documentarse y estudiarse con profundidad por el Equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos y las áreas responsables o afectadas. Para el cumplimiento de este requisito se debe contar con un procedimiento que de directrices sobre cómo proceder ante las desviaciones este debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Incluir el formulario para registrar todos los datos asociados a una desviación.										
Explicar cómo describir el incidente en referencia a: <ul style="list-style-type: none"> • Fecha de ocurrencia. • Área de ocurrencia. • Nombre, código y lote del producto afectado. • Tamaño del lote afectado • Descripción detallada del evento. • Datos de la persona que descubre el evento. • Datos de la persona que reporta el evento. 										
Directrices para el análisis de causas, como lluvias de ideas, utilización de diagramas de causa efecto, etc.										
Directrices para la ejecución de acciones correctoras y correctivas.										
Directrices para el cierre de la incidencia o evento.										

7.2. Resultados analíticos fuera de especificaciones.

Cuando se obtiene un resultado analítico fuera de especificaciones en cualquier evaluación microbiológica o físico-química en cualquier fase del proceso, en una materia prima o material de empaque, en un producto intermedio o un producto terminado, el primer paso es notificar a las partes interesadas para aislar el material sospechoso de no cumplir con las especificaciones que lo caracterizan como un medicamento seguro.

Debe existir una instrucción o procedimiento con su formulario respectivo que de apoyo en la ejecución de las actividades:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Identificación del material potencialmente no conforme.										
Inicio de una investigación que permita comprobar el resultado: <ul style="list-style-type: none"> • Revisión de las condiciones del muestreo. • Revisión de las condiciones medioambientales que pudieran afectar el análisis. • Comprobar el estado de los reactivos, medios de cultivo, soluciones y materiales de referencia. • Comprobar el estado de todos los instrumentos y sistemas de medición utilizados, si encuentran calificados y buen estado • Comprobar método analítico, si está validado, correctamente redactado que garantice la ejecución del proceso sin espacio para ambigüedades. • Comprobar el analista que ejecuta el análisis, su capacitación y calificación, incluso las condiciones físicas y mentales al momento del análisis. • Dar cierre a la investigación de forma tal que se descarten problemas imputables a la evaluación y no al producto. 										

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
• Dejar evidencia documental de que se realizó la investigación.										
Se debe revisar incluso lotes previos, analizados en las mismas condiciones si se determina que hubo un error analítico, así como determinar la causa real del resultado no conforme.										
Si se verifica que el resultado fuera de especificaciones no es imputable al laboratorio, se debe tratar como una desviación o evento y dejar evidencia documentada de que se hizo un análisis de causas de la no conformidad.										

7.3. Manejo de productos no conformes

Cuando un material no cumple con los criterios de aceptación se debe:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Emitir un certificado de rechazo y acompañarlo de la documentación correspondiente a la investigación de causas.										
Dar el tratamiento como un desecho en base a sus características y siguiendo los requisitos legales y reglamentarios.										
Guardar una muestra de retención del material no conforme para posibles investigaciones.										

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

8. MEJORA DE LA CALIDAD.

8.1. Planes de auditoría interna

Se debe llevar a cabo a intervalos planificados auditorías internas para determinar si el Sistema de Gestión de la Calidad y Gestión de Riesgos:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Es conforme con las disposiciones planificadas, con los requisitos del Sistema de Gestión de la Calidad y Gestión de Riesgos establecidos por la organización.										
Se implementa y actualiza eficazmente.										
Se debe planificar un programa de auditorías considerando la importancia de los procesos y las áreas a auditar.										
Cualquier acción de actualización resultado de auditorías previas.										
Se deben definir los criterios de auditoría, el alcance, la frecuencia y la metodología.										
La selección de los auditores y la realización de las auditorías deben asegurar la objetividad e imparcialidad del proceso de auditoría.										
Los auditores no deben auditar su propio trabajo.										
Deben definirse, en un procedimiento documentado, las responsabilidades y requisitos para la planificación y la realización de auditorías, para informar de los resultados y para mantener los registros.										

8.2. Análisis de los resultados de auditoría.

El equipo de Gestión de la Calidad y Riesgos debe analizar los resultados de las actividades de verificación, incluyendo los resultados de las auditorías internas y de las auditorías externas. El análisis debe hacerse con la finalidad de:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
Confirmar que el desempeño global del sistema cumple con lo planificado y los requisitos establecidos por la organización.										
Identificar la necesidad de actualización o mejora del sistema de gestión de la Calidad y Riesgos.										
Identificar tendencias que indiquen una mayor incidencia de productos potencialmente no seguros.										
Establecer información concerniente al nivel e importancia de las áreas a ser auditadas para planificar el programa de auditoría interna.										
Proporcionar evidencia de la eficacia de las correcciones y las acciones correctivas tomadas.										
Los resultados de los análisis y de las actividades resultantes se deben registrar e informar, de manera apropiada, a la alta dirección como información de entrada para la revisión por la dirección.										

8.3. Planes de acciones correctivas y preventivas (CAPA).

La metodología CAPA debería dar como resultado mejoras en los productos y procesos, y un mejor entendimiento de productos y procesos. La compañía debe tener un sistema para implementar acciones correctivas y preventivas resultantes de:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
La investigación de reclamos, rechazos de productos, no conformidades, retiros, desviaciones, auditorías, inspecciones regulatorias y hallazgos.										
Tendencias del rendimiento del proceso										
La supervisión de la calidad del producto.										
Se debe utilizar un enfoque estructurado del proceso de investigación con el objetivo de determinar la causa raíz. El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación de la investigación debe ser acorde con el nivel de riesgo.										

8.4. Ciclo de mejora continua

Debe gestionarse los procesos en la implementación de este sistema de gestión de forma tal que se evidencie el ciclo de mejora continua o ciclo planear, hacer verificar, actuar. Tal como se evidencia en la siguiente figura:

Ítems	Pertinencia					Redacción				
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
<p>Diagrama del ciclo de mejora continua:</p> <ul style="list-style-type: none"> P. 6.3.4. Plan de gestión de riesgos H. 6.3.4.2. Determinación de Puntos críticos de Control V. 6.3.4.4 y 6.3.4.5. seguimiento y medidas correctivas A. 6.3.4.6. Procedimientos de comprobación 										

OBSERVACIONES - SUGERENCIAS

Revisado por: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Anexo 3: Datos de expertos para validación de los instrumentos de recolección de datos y la propuesta.

Experto	1	2	3	4	5	6
Carlani Correa				X	X	X
Geraldine Ramírez			X	X		X
Irma Rodríguez			X	X	X	X
Mónica Gómez			X	X		X
Norma Figueredo	X			X		
Xochilt Huizar			X	X		X

1. Ser Especialista en Aseguramiento de la Calidad
2. Tener más de 10 años de experiencia en gestión de la calidad.
3. Ser profesional del área de farmacia, ciencias o ingeniería.
4. Tener experiencia en investigación y desarrollo en empresas del sector farmacéutico.
5. Tener conocimientos en Buenas Prácticas de Manufactura y asuntos regulatorios en la industria farmacéutica.