

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

**PROPUESTA PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN
LABORATORIO ANALÍTICO PARA EL CONTROL DE LA
CALIDAD DE LOS PRODUCTOS DE UN LABORATORIO
FARMACÉUTICO NACIONAL ACORDE A UN SISTEMA DE
GARANTÍA DE CALIDAD BASADO EN EL REGLAMENTO
TÉCNICO CENTROAMERICANO DE BUENAS PRÁCTICAS
DE MANUFACTURA.**

GUATEMALA

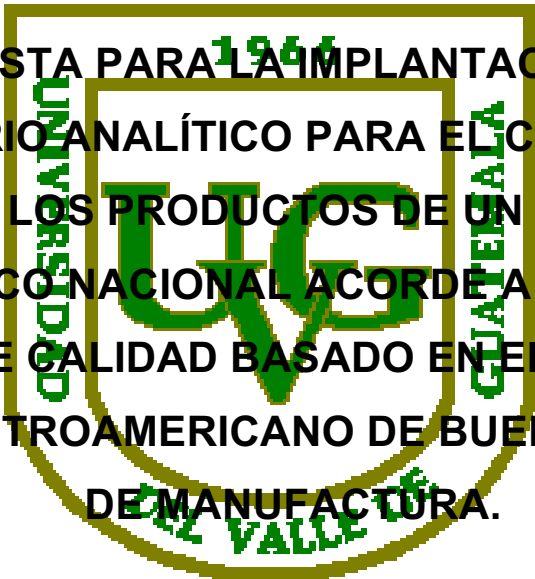
2009

**PROPUESTA PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN
LABORATORIO ANALÍTICO PARA EL CONTROL DE LA
CALIDAD DE LOS PRODUCTOS DE UN LABORATORIO
FARMACÉUTICO NACIONAL ACORDE A UN SISTEMA DE
GARANTÍA DE CALIDAD BASADO EN EL REGLAMENTO
TÉCNICO CENTROAMERICANO DE BUENAS PRÁCTICAS
DE MANUFACTURA.**

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



1944

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

**PROPUESTA PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN
LABORATORIO ANALÍTICO PARA EL CONTROL DE LA
CALIDAD DE LOS PRODUCTOS DE UN LABORATORIO
FARMACÉUTICO NACIONAL ACORDE A UN SISTEMA DE
GARANTÍA DE CALIDAD BASADO EN EL REGLAMENTO
TÉCNICO CENTROAMERICANO DE BUENAS PRÁCTICAS
DE MANUFACTURA.**

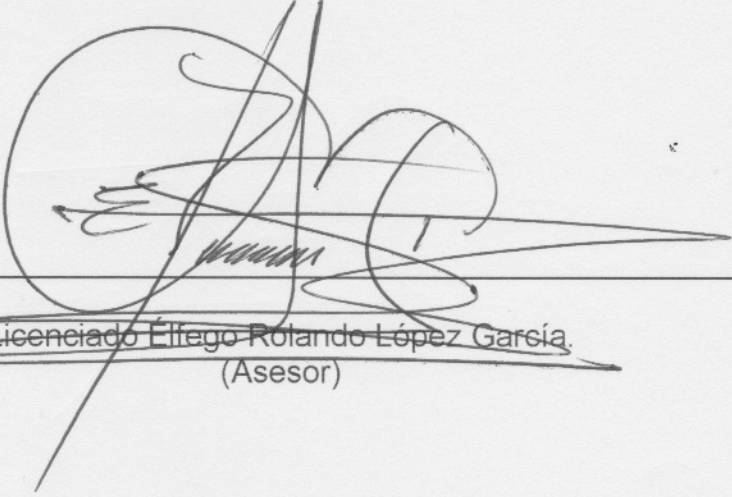
Trabajo de graduación presentado por Lizbeth Waleska Zambrano Ruano
para optar al grado académico de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Gestión y
Liderazgo Estratégico

GUATEMALA

2009

Vo. Bo. :

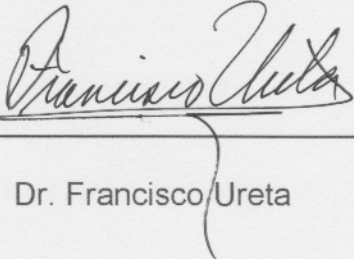
(f)



Licenciado Eliego Rolando López García.
(Asesor)

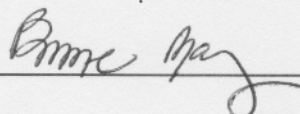
Tribunal Examinador:

(f)



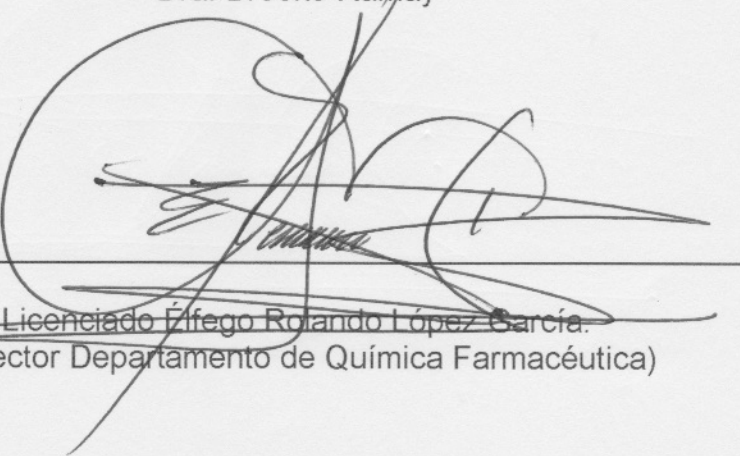
Dr. Francisco Ureta

(f)



Dra. Brooke Ramay

(f)



Licenciado Eliego Rolando López García.
(Director Departamento de Química Farmacéutica)

Fecha de aprobación: Guatemala, 07 de agosto de 2009

A Dios:

Por su inmensa bondad y amor. Gracias por permitirme culminar con un sueño más.

A mi esposo:

Por su amor y apoyo incondicional en esta etapa.

A mi hijos:

Porque son la fuerza que me empuja a luchar.

A mis padres:

Por su amor.

A mis hermanos y cuñadas.

A mis sobrinos

A mi familia Zambrano Solórzano.

A mi familia Ruano López.

ÍNDICE

	Página
Lista de cuadros	vi
Lista de gráficos	vii
Resumen	viii
Capítulos	
I. Introducción	1
II. Marco conceptual	4
A. Antecedentes	4
B. Justificación	8
C. Planteamiento del problema	12
D. Alcances y límites del problema	13
III. Marco teórico	14
IV. Marco metodológico	30
A. Objetivos	30
B. Procedimiento	30
C. Diseño de investigación	31
V. Marco operativo	32
A. Obtención y tratamiento de datos	32
B. Recursos	32
VI. Resultados	33
VII. Discusión de resultados	42
VIII. Conclusiones	47
IX. Recomendaciones	48
X. Bibliografía	49
XI. Anexos	52
Lista de chequeo evaluación sistema de garantía de calidad	53
Análisis financiero	59
Cronograma de implementación	61

LISTA DE CUADROS

Cuadro	Página
1. Ítems evaluados en la lista de chequeo para la evaluación del sistema de garantía de calidad de la empresa (lista obtenida de la guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica)	33
2. Requisitos de un laboratorio de control de calidad según el reglamento técnico centroamericano de BPM con correspondencia en el informe 32	34
3. Clasificación Pareto según datos obtenidos de ventas e Históricos de producción	37
4. Metodologías analíticas de productos “A” (según pareto) para valoración de contenido	38
5. Equipo, profesionales y equipo auxiliar que se necesitan para productos “A” según datos obtenidos de metodologías analíticas y costos recolectados de 3 proveedores	38
6. Resultados de cálculos de Valor Presente Neto (VAN), Tasa Interna de Retorno (TIR) y Retorno sobre la Inversión	39
7. Documentos que deben formar parte del sistema de garantía de calidad	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfica	Página
1. Cumplimiento de Items evaluados en la lista de chequeo para la evaluación del sistema de garantía de calidad de la empresa	33

RESUMEN

El objetivo fundamental de este trabajo fue plantear una propuesta para la implantación de un laboratorio analítico para el control de la calidad de los productos de un Laboratorio Farmacéutico nacional, acorde a un sistema de Garantía de Calidad.

Para cumplir con dicho objetivo se hizo una revisión de la situación actual del sistema de garantía de calidad de la empresa y se indagó acerca de lo que necesita para reforzar dicho sistema.

En los productos farmacéuticos se construye la calidad a través de instalaciones diseñadas adecuadamente, equipo acorde a las necesidades de los procesos, fórmulas robustas, procesos validados, materiales calificados, personal capacitado y controles continuos; para lo cual se requiere la infraestructura física, instrumental y de conocimiento, de acuerdo a las operaciones que se realizan.

El departamento de control de calidad es responsable del control de la calidad y aprobación de todas las materias primas y materiales empleados para la producción de medicamentos, y del control de la calidad y aprobación de productos en proceso y producto terminado. Control de Calidad suele depender de Aseguramiento o Garantía de la Calidad, y debe considerarse una base fundamental e indispensable dentro de la estructura de la industria farmacéutica y ofrece servicio no solo a clientes internos sino también a externos.

I. INTRODUCCIÓN

La Industria Farmacéutica es una de las industrias que debe sostener los más altos parámetros de calidad por el tipo de producto que elabora; por lo cual es regulada internacionalmente a través de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP por sus siglas en inglés).

La calidad en aspectos generales se trata de hacer las cosas bien de una manera correcta y cumplir con los deseos del cliente de una manera óptima. En lo referente a medicamentos, estos deben no sólo satisfacer las necesidades del cliente final sino además cumplir con una serie de atributos preestablecidos que aseguren su calidad, eficacia y seguridad; los cuales se pueden determinar objetivamente a través de distintas formas de medición y cuantificación; permitiendo al prescriptor contar con instrumentos que le permitan diagnosticar, prevenir, aliviar o curar enfermedades.

En los productos farmacéuticos se construye la calidad a través de instalaciones diseñadas adecuadamente, equipo acorde a las necesidades de los procesos, fórmulas robustas, procesos validados, materiales calificados, personal capacitado y controles continuos; para lo cual se requiere la infraestructura física, instrumental y de conocimiento de acuerdo a las operaciones que se realizan.

En la industria farmacéutica 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. Todo fabricante de productos farmacéuticos debe contar con un departamento de garantía de la calidad, con capacidad de acción, independencia y autoridad para la toma de decisiones en base a resultados objetivos y medibles.

El departamento de control de calidad es responsable del control de la calidad y aprobación de todas las materias primas y materiales empleados para la producción de medicamentos, y del control de la calidad y aprobación de productos en proceso y producto terminado. Control de Calidad suele depender de

Aseguramiento o Garantía de la Calidad, y debe considerarse una base fundamental e indispensable dentro de la estructura de la industria farmacéutica y ofrece servicio no solo a clientes internos sino también a externos.

El departamento de garantía de calidad sigue un conjunto de acciones planificadas y sistemáticas, implantadas dentro del Sistema de Calidad de la empresa. Estas acciones deben ser demostrables para proporcionar la confianza adecuada (tanto a la propia empresa como a los clientes) de que se cumplen los requisitos del Sistema de la Calidad. Además de que los empleados se sienten mejor y se sienten motivados cuando el cliente aprecia su trabajo, el trabajo corre con menores problemas, se previenen errores, reclamos y devoluciones.

El objetivo fundamental de este trabajo fue plantear una propuesta para la implantación de un laboratorio analítico para los controles de calidad de los productos de un Laboratorio Farmacéutico nacional, acorde a un sistema de Garantía de Calidad. Para cumplir con dicho objetivo lo primero que se hizo fue evaluar el sistema de garantía de calidad de la empresa según exigencias del reglamento técnico centroamericano de buenas prácticas de manufactura. Para dicha evaluación se utilizó una lista de chequeo con todos los parámetros evaluados para el cumplimiento de un sistema de garantía de calidad, utilizando la guía de verificación de buenas prácticas de manufactura propuesta por el Departamento de Regulación y control de productos farmacéuticos y afines, la cual tiene correspondencia con el informe 32.

Se sistematizó la información de los requisitos necesarios para los laboratorios de control de calidad, se describieron los equipos, las condiciones físicas y ambientales con las que deben cumplir las instalaciones y personal que se necesitan para los laboratorios de control de calidad.

Se revisaron las ventas de tres años, así como los históricos de producción de todos los productos manufacturados por el laboratorio nacional de lo cual se obtuvo un orden de los productos de los más vendidos y producidos a los menos

vendidos y producidos. Con este orden, se determinó según la ley de "Pareto" cuales eran los productos "A", los cuales fueron 5 y de estos se determinó la metodología analítica necesaria para su valoración; de estos se obtuvo el equipo que se necesitaba para empezar con estos 5 productos. Se recabaron los costos de equipo, personal y equipo auxiliar necesario para implantar las metodologías analíticas de los 5 productos y con esta información se realizó un retorno de la inversión. Para el cálculo de retorno de la inversión se utilizó una proyección de ventas a 5 años para poder recuperar la inversión inicial.

Por último se indagó acerca de los documentos que deben formar parte del sistema de garantía de calidad. Con toda la información recolectada se planteó un cronograma de implantación de lo necesario para el laboratorio analítico y reforzar el sistema de garantía de calidad.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. ANTECEDENTES

El creciente uso de los sistemas de gestión ha producido un aumento de la necesidad de asegurar que los laboratorios fabricantes cuenten con laboratorios de control de calidad que puedan funcionar de acuerdo con un sistema de gestión de la calidad. Los conceptos sobre Calidad y su control han ido variando en el tiempo. Con el incremento de la producción industrial y del comercio internacional, y teniendo como objetivo alcanzar la excelencia, se han ido sistematizando los conceptos y se han creado (o recreado) herramientas y normas para lograr y mantener la calidad. Es así que ahora se prefiere emplear los términos de "Gestión de la Calidad o "Gestión de la Inocuidad". Para la Gestión de la Calidad se han reformulado normas que han dado como resultado, por ejemplo, la Serie ISO 9000, y por supuesto, lo es también la realización de Auditorías de la Calidad (4).

Estos avances llegan a coexistir con mejorar una serie de normas o herramientas específicas para lograr la producción de medicamentos de muy buena calidad. Uno de ellos es el de las Buenas Prácticas de Manufactura-BPM ("Good Manufacturing Practices", "GMPs"). Cuando recién se presentaron, a nivel de la FDA de los EEUU, fueron llamadas "Normas Paraguas" ("abrir el paraguas antes que empiece a llover"), en 1967, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó una primera versión, la cual fue actualizada con un nuevo documento en 1975. Posteriormente, se han actualizado estas normas y se han preparado, por OMS y por OPS, guías muy adecuadas (4).

Según el organismo internacional ISO (International Standards Organization), la calidad se define como la totalidad de los rasgos y características de un producto, proceso o servicio que inciden en su capacidad de satisfacer necesidades reguladas o implícitas. La calidad se fundamenta en el diseño y planificación de actividades, control de aquello que se ha diseñado y planificado con el fin de asegurar que se cumple adecuadamente y comprobación que el diseño, la planificación, y el control han sido correctos (10).

Según la OMS, en su serie de informes técnicos, calidad es la naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina. Control de calidad abarca todas las medidas adoptadas, inclusive el establecimiento de especificaciones, el muestreo, las pruebas y la autorización analítica, para garantizar que las materias primas, los productos intermedios, los materiales de envasado y los productos farmacéuticos acabados se ajusten a las especificaciones establecidas en relación con la identidad, la potencia, la pureza y otras características (11 y 12).

En Guatemala, la gran mayoría de los laboratorios cumplen con las normativas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del año 1975. Sin embargo, los nuevos reglamentos que están por entrar en vigencia obligan a los laboratorios farmacéuticos a modificar sus plantas para adecuarlas a las nuevas exigencias, dentro de un plazo otorgado para la aplicación de las normas BPM, las cuales son un conjunto de normas y procedimientos a seguir en la industria farmacéutica para conseguir que los productos sean fabricados de manera consistente y acorde a ciertos estándares de calidad. En este sentido, las BPM tienen como objetivo disminuir los riesgos, inherentes a toda producción farmacéutica, que no pueden ser previstos completamente mediante la evaluación de los productos terminados. Una forma de disminuir dichos riesgos es llevando un estricto control de calidad en cada una de las etapas de la producción y contando con un sistema de garantía de calidad bien establecido. Debido a todos los controles que se llevan en el departamento de control de calidad es que es tan importante, ya que teniendo un laboratorio de control externo, por ejemplo el tiempo no depende de la industria sino del laboratorio externo y de esa forma no se obtienen los resultados o controles tan rápido. Además para respaldar la calidad de los productos se deben hacer validaciones de métodos, procesos y sistemas para asegurar que siempre se obtiene el mismo resultado y todas las validaciones implican análisis que hay que hacer en el laboratorio de control de calidad, por lo que es menos eficiente el hacerlo en un laboratorio externo.

Para asegurar que en Guatemala los laboratorios fabricantes eviten riesgos inherentes en la producción, la normativa de buenas prácticas de manufactura vigente está siendo modificada a un reglamento técnico centroamericano que tiene correspondencia con el informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

Dentro del informe 32, garantía de calidad es un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que los están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora las buenas prácticas de manufactura. El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización, y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su inocuidad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas son responsables del cumplimiento de este objetivo. Para que sea posible alcanzar el objetivo cualitativo, se debe contar con un sistema de garantía de calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las buenas prácticas de manufactura y de control de calidad (11).

Dentro del concepto de garantía de calidad, las buenas prácticas de manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

El control de calidad es la parte de las BPM que está relacionada con el muestreo, las especificaciones, como también a los procedimientos de organización, documentación, y liberación, usando métodos validados ejecutados por personal capacitado y con experiencia.

Los procesos de control de calidad no están limitados a las operaciones de laboratorio, sino que deben ser aplicados a todas las decisiones concernientes a la calidad del producto. El personal de control de calidad debe, por lo tanto, firmar todos los procedimientos de fabricación que sean relevantes para la calidad del producto. El personal de control de calidad debe también vigilar las condiciones ambientales que tienen efecto sobre la calidad del producto (11).

Todo poseedor de una autorización de fabricante debe contar con un departamento de control de calidad. El departamento debe ser independiente de los demás y estar bajo la autoridad de una persona calificada y con experiencia adecuada. Contará con los recursos adecuados para garantizar que todas las decisiones de control de calidad se realizan en la práctica de forma fiable. El departamento debe ser independiente porque debe tomar decisiones de calidad del producto, decidir si está listo para la venta o si debe rechazarse si no cumple, por lo que si por ejemplo dependiera del departamento de ventas, no podría tomar este tipo de decisiones porque lo único que importaría sería vender (11). Podemos decir que tiene la función de calificar el trabajo de otros departamentos.

Las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el marco que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo a normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Ligado a las buenas prácticas de manufactura está el control de calidad. Las reglamentaciones que rigen las Buenas Prácticas de Manufactura y Control tienen como objetivo principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica. Por esta razón exigen:

1. Formulaciones estables, robustas y seguras
 - a. Se requiere hacer estudios de estabilidad acelerada, estabilidad de anaquel y montaje de métodos.
2. Calificación y validación de todos los procesos involucrados en la producción y control.

- a. Esta calificación y validación involucra análisis que deben llevarse a cabo por control de calidad.
3. Provisión de los recursos necesarios: humanos (altamente entrenados), instalaciones (apropiadas), equipos (calificados).
 - a. Control de calidad verifica que las instalaciones cumplan con exigencias y está involucrado en la calificación de equipos.
4. Instructivos y procedimientos aprobados para todas las actividades
5. Registro e investigación de las desviaciones
6. Trazabilidad
 - a. Factor importante en control de calidad para que los resultados tengan validez.
 - b. Resguardo de toda la documentación histórica de lotes y de muestras de retención.
7. Almacenamiento y distribución adecuada de los productos
8. Estudio de todo defecto de calidad, adoptando las medidas apropiadas para prevenir que se repitan y para retirar los productos del mercado, si fuese necesario.
 - a. Control de calidad analiza todo lo concerniente a la calidad de los productos y depende del dictamen, el producto se acepta o rechaza.

B. JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos constituyen los principales compuestos xenobióticos, es decir aquellos que son extraños al organismo humano. Los medicamentos se emplean por prescripción médica, o por automedicación, responsable o irresponsable. Los medicamentos deben ser sometidos a una serie de controles que garanticen su calidad e inocuidad (4).

Los medicamentos han sido y son compuestos esenciales para el ser humano y sus organizaciones sociales, para diagnosticar (en vivo), para prevenir, curar o aliviar enfermedades. En resumen, para proteger y preservar la salud. Los medicamentos han sido considerados como un "bien social". Sin embargo, el uso de medicamentos no está exento de riesgos. En realidad, ninguna sustancia lo está. "Dosis sola facit venenum", "Solamente la dosis permite clasificar una sustancia como venenosa", como lo aseveró, con toda razón, el médico y químico, Paracelso (1493-1541) (4).

Pero, aparte de los riesgos relacionados con la dosificación, un medicamento puede ofrecer otros riesgos si una serie de condiciones durante el diseño, procesamiento, almacenamiento, distribución, prescripción, dispensación y modalidades de conservación y uso por los pacientes, no se cumplen estrictamente. El "Riesgo" es la probabilidad estadística o contingencia, que una sustancia afecte la salud, es decir que haga daño. En la condición de "medicamentos riesgosos", lo constituyen los medicamentos no autorizados por ser falsificados, fraudulentos, "contrabandeados", ofrecidos por Internet, robados, etc. La OMS recibió la primera alerta sobre la circulación de medicamentos falsificados en ocasión de la Conferencia de Expertos en el Uso Racional de Medicamentos celebrada en Nairobi, en 1985. Esto dio lugar a que los delegados ante las Asambleas Mundiales de la Salud, denunciaran este problema, lo que originó varias resoluciones, la más importante de las cuales fue la adoptada en mayo de 1988 que solicitó que la OMS inicie programas para la prevención y detección de la exportación, importación y contrabando de medicamentos etiquetados falsamente o falsificados" (4).

En este trabajo se menciona la importancia de que los medicamentos deben ser sometidos al control de su calidad integral, lo cual incluye, por supuesto, que la eficacia y la inocuidad de un medicamento sean evaluadas minuciosamente y responsablemente. El médico es responsable de los medicamentos que prescribe, pero esto supone una responsabilidad solamente para él con relación a los pacientes a su cargo, lo cual representa un pequeño número de personas y no de toda la población. Esa responsabilidad podría, incluso, considerarse injusta, si el

paciente hubiese adquirido o recibido medicamentos falsificados, vencidos de fecha, que no son de calidad, que la concentración no es la correcta, etc.

Es indispensable que los laboratorios fabricantes se responsabilicen del control integral del medicamento, que incluye la evaluación de la calidad, de la inocuidad y de la eficacia. Por eso, al indicar Calidad Integral, significa que las acciones de control no están referidas únicamente al análisis fisicoquímico o microbiológico de los medicamentos como producto terminado, a pesar de su innegable importancia. La Calidad Integral de un medicamento debe diseñarse, "construirse", controlarse y conservarse.

El descubrimiento o desarrollo de nuevas moléculas con valor terapéutico, el diseño de la forma farmacéutica, su inocuidad (atóxicas en las condiciones de uso), los ensayos pre-clínicos y clínicos, los estudios farmacocinéticas (investigación de la absorción, distribución, metabolismo y excreción) deben asegurar su validez. Luego, durante el procesamiento, es decir la preparación del medicamento, deben cumplirse una serie de recomendaciones que permitan seguir "construyendo" su calidad integral. Es necesario recordar que es la industria farmacéutica la que ha desarrollado una de las mayores experiencias en lo relacionado al aseguramiento y control de calidad. Casi se podría afirmar que el lema de esa industria era y sigue siendo "La Calidad comienza por casa". Desde hace muchos años, los departamentos de aseguramiento o de control de calidad de los laboratorios farmacéuticos, ponen toda su atención en cada uno de los aspectos que intervienen en el procesamiento y control analítico final, y que incluye, en varios casos, los servicios de inspección postventa. Cabe destacar que el sistema de control de calidad en los laboratorios farmacéuticos prevé que exista un criterio de independencia y autonomía en las decisiones. Los farmacéuticos que prestan o han prestado sus servicios profesionales en esos laboratorios, saben muy bien que las exigencias de las empresas superan, en mucho, a las exigencias oficiales (4).

En la Industria Farmacéutica, los laboratorios de control de calidad no son meros auxiliares, como a menudo y equivocadamente consideran algunas personas. Los laboratorios constituyen, junto con las BPM y los procesos de validación, las

"piedras angulares" del sistema de garantía de la calidad, eficacia e inocuidad. Las pruebas analíticas fisicoquímicas que los laboratorios emplean para demostrar la pureza, potencia, identidad, desempeño, estabilidad y otras características, son muy valiosas. Las técnicas microbiológicas para demostrar la ausencia de contaminaciones, con gérmenes de alteración o patógenos, en productos estériles o no estériles, deben reunir, al igual que las fisicoquímicas, una serie de características para que sean confiables para los medicamentos. Entre las varias características se encuentran la especificidad, sensibilidad, reproducibilidad, rapidez, bajo costo, exactitud, precisión, robustez. Últimamente también se está exigiendo la trazabilidad, y, para algunas técnicas, la determinación de la Incertidumbre en los análisis (4).

En el Reglamento técnico centroamericano **PRODUCTOS FARMACÉUTICOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA** se hace énfasis en que el laboratorio fabricante debe contar con una unidad de control de calidad, la cual no debe limitarse a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que afecte la calidad del producto. La unidad de control de calidad tendrá, entre otras obligaciones las siguientes: establecer, validar, verificar y aplicar todos los procedimientos de control de calidad, conservar las muestras de referencia de materiales y productos, garantizar el etiquetado correcto de los envases, de materiales y productos, realizar la estabilidad de los productos, participar en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto y cualquier otra actividad pertinente a las operaciones de control de calidad, estas se realizarán de acuerdo a procedimientos escritos y deben quedar registradas (13).

Debido al marco de referencia mencionado en el párrafo anterior, se manifiesta la importancia de contar con un laboratorio de control de calidad dentro de un sistema de garantía de calidad bien establecido, el cual tiene beneficios como el tiempo de espera para obtener un resultado de análisis, el cual es más rápido ya que se le da prioridad al análisis requerido, a diferencia de que si se trata de un

laboratorio externo, el cual hace el análisis conforme las muestras vayan ingresando.

C. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con la implantación de un laboratorio de control de calidad dentro de un sistema de garantía de calidad se busca promover la adopción de prácticas de gestión de la calidad en las empresas que no lo tienen. Actualmente en el laboratorio farmacéutico nacional en cuestión, la mayoría de los análisis químicos se hacen en un laboratorio externo.

Contar con un laboratorio de control de calidad ayuda a monitorear todas las etapas del proceso de fabricación: materias primas, productos en proceso, productos terminados, validación de métodos, de sistemas de agua y aire y poder tomar decisiones oportunas en el momento que afecten la calidad de los productos.

Los medicamentos han sido y son compuestos esenciales para el ser humano y sus organizaciones sociales, para diagnosticar, prevenir, curar o aliviar enfermedades. Los medicamentos han sido considerados como un "bien social". Sin embargo, el uso de medicamentos no está exento de riesgos. Además de los riesgos relacionados con la dosificación, un medicamento puede ofrecer otros riesgos si durante el diseño, procesamiento, almacenamiento, distribución, prescripción, dispensación y modalidades de conservación y uso por los pacientes, no se cumplen estrictamente con las exigencias de buenas prácticas de manufactura, siendo control de calidad el encargado de verificar que esas exigencias se cumplan y con estándares de calidad.

Por éstas, y otras razones, es necesario señalar la necesidad que existe de que los medicamentos sean sometidos al control de su calidad integral, lo cual incluye, por supuesto, que la eficacia y la inocuidad de un medicamento sean evaluadas minuciosa y responsablemente.

Los laboratorios constituyen, junto con las BPM y los procesos de validación, las "piedras angulares" del sistema de garantía de la calidad, eficacia e inocuidad. Las

pruebas analíticas fisicoquímicas que los laboratorios emplean para demostrar la pureza, potencia, identidad, desempeño, estabilidad y otras características, son muy valiosas. Las técnicas microbiológicas para demostrar la ausencia de contaminaciones, con gérmenes de alteración o patógenos, en productos estériles o no estériles, deben reunir, al igual que las fisicoquímicas, una serie de características para que sean confiables los medicamentos. Entre las varias características se encuentran la especificidad, sensibilidad, reproducibilidad, rapidez, bajo costo, exactitud, precisión, robustez. Últimamente también se está exigiendo la Trazabilidad, y, para algunas técnicas, la determinación de la Incertidumbre en los análisis.

D. ALCANCES Y LÍMITES

1. Alcance: La información generada a partir de este trabajo puede contribuir con el laboratorio farmacéutico nacional en cuestión; mediante la búsqueda bibliográfica de la importancia de contar con un sistema de garantía de calidad bien establecido y un laboratorio de control de calidad completo. También se describirá el personal, diseño y equipo que necesitará para su implantación, así como los costos aproximados que esto conlleva de acuerdo a los productos que se fabrican.

El laboratorio podrá analizar la propuesta y desarrollar un cronograma de implantación y evaluar los costos que esto conlleva.

2. Límites: Los costos cambiarán dependiendo del tiempo de implantación. Las Buenas Prácticas de Manufactura son regulaciones dinámicas que buscan la mejora continua, por lo que están constantemente en revisión. Esto hace que los requisitos cambien continuamente y debe tenerse la agilidad de adaptarse a las nuevas regulaciones.

III. MARCO TEÓRICO

A. Personal:

El Laboratorio de Control de Calidad requiere tener una organización, funciones y responsabilidades. Es responsabilidad del Jefe del Laboratorio establecer, implementar y hacer cumplir las acciones, controles y mediciones que determinen la Calidad, pero la obtención de la calidad en los productos también es responsabilidad de todo el personal de la empresa. Los laboratorios deben contar con una unidad de Garantía de Calidad para el desarrollo y cumplimiento del programa de calidad (6 y 13).

El laboratorio de control debe contar con el personal necesario en número y con las calificaciones para ejecutar las funciones y responsabilidades correspondientes. Dentro de la estructura de personal se debe identificar: jefe del laboratorio; profesionales, técnicos y auxiliares de laboratorio; personal de apoyo administrativo, mantenimiento, limpieza y servicios (6 y 13).

Cada puesto de trabajo tiene que tener una descripción de cargo en la que se incluya: puesto, funciones y responsabilidades, formación académica exigida y experiencia necesaria (6 y 13).

B. Diseño:

Las instalaciones de ensayos del laboratorio, incluyen, entre otras: las fuentes de energía, la iluminación y las condiciones ambientales, los medios de seguridad industrial, y deben facilitar la realización correcta de los ensayos. Deben dejarse una previsión para futuro crecimiento y adecuación a nuevos equipos (6 y 13).

El laboratorio debe asegurarse de que las condiciones ambientales no afecten los resultados ni comprometan la calidad requerida de las mediciones (6 y 13).

El diseño debe ser de tal forma que se facilite el flujo de personal, equipos, materiales, muestras, reactivos, desechos y otros medios necesarios para el

desarrollo del trabajo; y que a la vez reduzca los riesgos de contaminación cruzada (6 y 13).

La iluminación y ventilación deben cumplir las exigencias de cada área de trabajo, según los requerimientos específicos de la actividad que se realice. Las superficies de las mesas de trabajo deben ser lisas, de fácil limpieza y de material resistente al ataque de las sustancias químicas (6 y 13).

Las instalaciones de agua caliente y fría, agua tratada, vacío, gas, vapor y electricidad deben hacerse de manera que garanticen el uso adecuado durante el trabajo, así como facilitar las operaciones de mantenimiento y reparación. Los sistemas de desagües deben ser de un material que asegure su integridad frente a las características de los efluentes (6 y 13).

Se debe contar con las siguientes áreas de trabajo: Análisis fisicoquímico, microbiológico, instrumental y lavado de cristalería (6 y 13).

El área de análisis fisicoquímico debe contar con áreas separadas efectivamente para la realización de ensayos que exijan el uso de solventes peligrosos, sustancias radioactivas o que provoquen la emisión de gases o vapores tóxicos, que irradien calor, así como para la preparación de reactivos y soluciones. Los acabados del área deben ser sanitarios, contar con ventilación necesaria y protección contra luz solar directa. Debe contar con campanas de extracción, y equipo de seguridad necesarios (caretas, lentes, batas, guantes antiácidos, mascarillas, etc.) (6).

El área de análisis microbiológico debe contar con un área para la preparación y distribución de los medios de cultivo o con un servicio que lo suministre. Las paredes, pisos y techos serán lisos y de fácil limpieza. Las uniones pared-pared, pared-piso y pared-techo deben tener curva sanitaria. Debe contar con un área aséptica para la realización del ensayo de esterilidad, con cabina de flujo laminar y cumplir con los requisitos de tipo de aire filtrado de un área de fabricación estéril (6).

En el área de análisis instrumental debe tener un área específica centralizada, destinada para colocar y emplear instrumentos analíticos especializados, con temperatura y humedad relativa controlada y estabilizador de voltaje (6).

C. Equipo:

La unidad de control de calidad debe contar con el equipo necesario para realizar los análisis requeridos (13). En aquellos casos en los que el laboratorio necesite utilizar equipos que estén fuera de su control permanente, debe asegurarse de que se cumplan los requisitos de las normas exigidas en el país (14).

Los equipos y software utilizado para los ensayos, las calibraciones y el muestreo deben permitir lograr la exactitud requerida y deben cumplir con las especificaciones pertinentes para los ensayos o las calibraciones concernientes. Se deben establecer programas de calibración para las magnitudes o los valores esenciales de los instrumentos cuando dichas propiedades afecten significativamente a los resultados. Antes de poner en servicio un equipo (incluido el utilizado para el muestreo) se debe calibrar o verificar con el fin de asegurar que responde a las exigencias especificadas del laboratorio y cumple las especificaciones normalizadas pertinentes. El equipo debe ser verificado o calibrado antes de su uso (14).

Los equipos deben ser operados por personal autorizado. Las instrucciones actualizadas sobre el uso y el mantenimiento de los equipos (incluido cualquier manual pertinente suministrado por el fabricante del equipo) deben estar disponibles para ser utilizadas por el personal del laboratorio (14).

Cada equipo y su software utilizado para los ensayos y las calibraciones, que sea importante para el resultado, debe, en la medida de lo posible, estar unívocamente identificado (14).

Se deben establecer registros de cada componente del equipamiento y su software que sea importante para la realización de los ensayos o las calibraciones. Los registros deben incluir por lo menos lo siguiente:

- la identificación del equipo y su software;
- el nombre del fabricante, la identificación del modelo, el número de serie u otra identificación única;
- las verificaciones de la conformidad del equipo con la especificación;
- la ubicación actual, cuando corresponda;
- las instrucciones del fabricante, si están disponibles, o la referencia a su ubicación;
- las fechas, los resultados y las copias de los informes y de los certificados de todas las calibraciones, los ajustes, los criterios de aceptación, y la fecha prevista de la próxima calibración;
- el plan de mantenimiento, cuando corresponda, y el mantenimiento llevado a cabo hasta la fecha;
- todo daño, mal funcionamiento, modificación o reparación del equipo.

(14).

El laboratorio debe tener procedimientos para la manipulación segura, el transporte, el almacenamiento, el uso y el mantenimiento planificado de los equipos de medición con el fin de asegurar el funcionamiento correcto y de prevenir la contaminación o el deterioro (14).

Pueden ser necesarios procedimientos adicionales cuando los equipos de medición se utilicen fuera de las instalaciones permanentes del laboratorio para los ensayos, las calibraciones o el muestreo (14).

Los equipos que hayan sido sometidos a una sobrecarga o a un uso inadecuado, que den resultados dudosos, o se haya demostrado que son defectuosos o que están fuera de los límites especificados, deben ser puestos fuera de servicio. Se deben aislar para evitar su uso o se deben rotular o marcar claramente como que están fuera de servicio hasta que hayan sido reparados y se haya demostrado por calibración o ensayo que funcionan correctamente. El laboratorio debe examinar el efecto del defecto o desvío de los límites especificados

en los ensayos o las calibraciones anteriores y debe aplicar el procedimiento de "control del trabajo no conforme" (14).

Cuando sea posible, todos los equipos bajo el control del laboratorio que requieran una calibración, deben ser rotulados, codificados o identificados de alguna manera para indicar el estado de calibración, incluida la fecha en la que fueron calibrados por última vez y su fecha de vencimiento o el criterio para la próxima calibración (14).

Cuando, por cualquier razón, el equipo quede fuera del control directo del laboratorio, éste debe asegurarse de que se verifican el funcionamiento y el estado de calibración del equipo y de que son satisfactorios, antes de que el equipo sea reintegrado al servicio (14).

Cuando se necesiten comprobaciones intermedias para mantener la confianza en el estado de calibración de los equipos, éstas se deben efectuar según un procedimiento definido (14).

Cuando las calibraciones den lugar a un conjunto de factores de corrección, el laboratorio debe tener procedimientos para asegurarse de que las copias (por ejemplo, en el software), se actualizan correctamente (14).

Se deben proteger los equipos de ensayo y de calibración, tanto el hardware como el software, contra ajustes que pudieran invalidar los resultados de los ensayos o de las calibraciones (14).

El laboratorio debe contar con el equipo e instrumentos necesarios para la realización correcta de las pruebas. En el caso de nuevos instrumentos y nuevos equipos, estos deben ser instalados y/o calibrados por el distribuidor y se debe dejar por escrito un informe que pasará a formar parte del expediente. El sistema se establece para asegurar el buen funcionamiento y para mantener su historial.

El laboratorio deberá contar con una lista de equipos e instrumentos la cual deberá incluir: nombre, marca, código interno, No. Serie, modelo y año, localización, costo, fecha de adquisición (14).

Se debe abrir un expediente para el equipo o instrumento y estos deben contener los datos generales, registro, y se deben anexar los reportes de mantenimiento preventivo, correctivo, calibración y verificación (14).

Cada equipo o instrumento debe contar con su manual de operación en el idioma local. El instructivo de operación debe describir de manera general los pasos a seguir para el manejo del equipo y debe estar colocado en un lugar visible cerca del equipo. Cada equipo deberá tener su registro de uso y/o su carta de control que debe colocarse cerca del equipo (14).

Se deben establecer programas de mantenimiento preventivo específico para cada equipo, así como también programas de calibración o verificación de instrumentos para que éstos operen de tal forma que aseguren que las mediciones efectuadas sean trazables (14).

1. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es la técnica analítica de separación más ampliamente utilizada, ya que presentan las ventajas de tener una alta sensibilidad, fácil adaptación a determinaciones cuantitativas exactas, idoneidad para la separación de especies no volátiles o termolábiles y sobre todo, su gran aplicación a sustancias que son de primordial interés en la industrias y en muchos campos de la ciencia. Algunos ejemplos de sus aplicaciones se incluyen las determinaciones de aminoácidos, ácidos nucleicos, hidrocarburos, carbohidratos, fármacos, terpenoides, plaguicidas, antibióticos, esteroides, especies organometálicas y una variedad de sustancias inorgánicas, entre otros.

La cromatografía líquida de alto resolución se utiliza cada vez más en el análisis de las muestras de alimento para separar y para detectar los aditivos y contaminantes. Este método separa las mezclas complejas en compuestos individuales, que son identificados y cuantificados por los detectores. Dependiendo del tipo de detector la sensibilidad y los límites detección suelen variar.

A continuación se presenta un ejemplo de las partes con las que cuenta un equipo HPLC:

a. Controlador CBM-20 A (220-91398-20). Sistema central de control y comunicaciones para cromatógrafo de la serie Prominence CBM-20^a con switch Ethernet. Las conexiones con los demás módulos se realizan a través de cables de fibra óptica. Se puede realizar la conexión vía Ethernet (por medio de un cable LAN) o un RS-232. Cuenta con 4 puertos de fibra óptica, 2 eventos, se pueden instalar tarjetas PC-55N A/D. Incluye 4 puertos Ethernet 10/100. Permite el control del cromatógrafo desde cualquier computadora conectada a Internet utilizando el Explorer 6.0



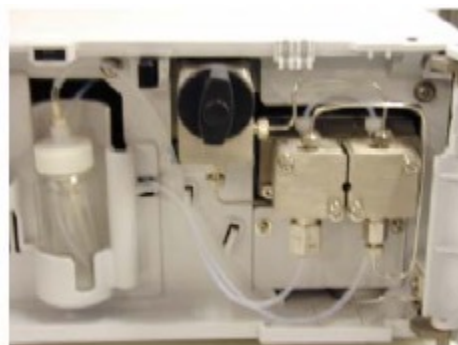
b. Bomba LC-20AT (220-91405-25). Unidad de entrega de solvente (bomba) LC-20AT con diseño de doble pistón. Flujos de 0.001 a 10 ml/min, pulso primario de 47 μ L y secundario de 23 μ L. Permite la instalación del CBM-20A Lite,



c. Kit de lavado LC-20 (228-45568-91). Bomba para lavado continuo de sellos. Consta de una bomba peristáltica que lava continuamente los sellos para evitar cristalización cuando se utilizan soluciones buffer. Se conecta directamente a la bomba, incluye cable de conexión.



Plumbing with the Option Tray Open



Plumbing with the Option Tray Closed

d. Detector SPD-20AV UV-Vis (228-45004-32). Detector UV SPD-20A, con doble longitud de onda ajustable en el rango de 190 a 700 nm. La celda cuenta con un controlador de temperatura, que junto a una nueva tecnología de procesamiento óptico, permite una reducción significativa de la señal de ruido, y un mejor rango lineal. La celda tiene un paso óptico de 10 mm, con un volumen de 12 μ L.



e. Bandeja de solventes LC-20 (220-91413-02). Bandeja para colocar botellas de solventes. Incluye 5 botellas de 1 Lt con tapaderas perforadas, tubería y filtros.



f. Software LC-Solution Single (1 instrumento) (220-91449-05). Paquete de Software LC Solution 1.2 para el manejo de un instrumento hasta con cuatro detectores, para su uso con Windows 2000 o XP. Este paquete permite la adquisición de datos y procesamiento de cromatogramas. Este software permite desarrollar métodos, controlando todos los componentes del cromatógrafo y definiendo condiciones de operación para cada uno de ellos. Permite la adquisición de datos, el reprocesamiento de los cromatogramas, permitiendo aplicar distintas funciones matemáticas sobre ellos. Permite realizar calibraciones, diseñar diferentes tipos de plantillas para presentación de resultados. Permite llevar un historial de la operación del equipo, con todos los cambios y modificaciones realizadas. Incluye PC tipo desktop, procesador Core Dou Pentium 1.8 GHz, RAM

1GB, disco duro de 80 GB, CD-ROM, puerto RS-232, puertos USB, teclado, mouse, monitor LCD 17", Windows XP Pro EN, impresora JET a color, y cable RS-232 para conexión PC-HPLC.



Operation menu



Data acquisition

g. Kit de inyección manual Rheodyne 7725i (228-32211-03). Inyector manual de loop fijo RH7725i. Loop de 20 μL , con tubería de titanio. El sistema incluye un sensor de posición, que permite sincronizar la inyección con el sistema de procesamiento de datos. Este inyector es necesario cuando no se cuenta con auto muestreador. Incluye placa de montaje (220-35659-91). Incluye dos jeringas de 100 μl (81075).



h. Computador tipo Desktop + impresora de inyección de tinta. Computador para control y adquisición de datos, impresora para reportes; la marca y el modelo pueden variar dependiendo de la disponibilidad del mercado,



2. Espectrofotometría infrarroja (IR). La **espectrofotometría** es un método analítico que utiliza los efectos de la interacción de las radiaciones electromagnéticas con la materia (átomos y moléculas) para medir la absorción o la transmisión de luz por las sustancias. La **espectrofotometría** se refiere a los métodos, cuantitativos, de análisis químico que **utilizan la luz para medir la concentración de las sustancias químicas**. Se conocen como métodos espectrofotométricos y, según sea la radiación utilizada, como espectrofotometría de absorción visible (colorimetría), ultravioleta, infrarroja.

Equipo:

a. Espectrofotómetro IRAffinity-1 + IRSolution software (220-93138-30).

Este instrumento de alta sensibilidad incluye sistema automático de alineación dinámico para optimizar la reproducibilidad, un detector DLATGS a temperatura estable, un espejo móvil libre de fricción con interferómetro de Michelson a un ángulo de 30°, una fuente de cerámica para emisión infrarroja de larga vida con 1.5 veces más energía que una fuente convencional y un laser He-Ne de larga vida. Incluye un deshumificador automático que mantiene la cámara de óptica sellada y libre de humedad lo que permite maximizar la vida útil del instrumento protegiendo el espejo divisor (fabricado en Germanio con un recubrimiento de Bromuro de potasio, altamente higroscópico) de la acción que ejerce la humedad. Incluye un sistema automático de reconocimiento de accesorios.

El software incluye librería con 10,300 espectros de referencia, que incluyen: Alcoholes, aldehídos, cetonas, alcaloides, alcanos, aminas, carbohidratos, ácidos carboxílicos y organometálicos. Esta librería es compatible 100% con IR-Solution y no necesita de aplicaciones adicionales para su uso.

Requiere un computador con sistema operativo Windows XP, service pack 2.

Interferómetro: Michelson con 30° de ángulo de incidencia, sistema dinámico de auto-alineación, banco de óptica sellado y desecado constante, espejo separador de Germanio cubierto con una película protectora de Bromuro de potasio, fuente IR de cerámica. Detector DLATGS, s/n >30,000:1, rango de WL: 7,800 cm⁻¹ a 350 cm⁻¹, resolución 0.85 cm⁻¹; velocidad de espejo: 3 etapas (2.8, 5.0 y 9.0 mm/seg. Referencia de longitud de onda provista por fuente de Laser.



3. Campana de extracción. Las personas que trabajan en laboratorios preparan muestras y realizan pruebas, reacciones y análisis para investigaciones y para la detección de enfermedades y patógenos. Trabajan con sustancias químicas, enseres de vidrio, llamas y equipos de laboratorio manuales y automáticos. (15)

Una campana de extracción se utiliza para minimizar la exposición a humos, nieblas y vapores en el laboratorio. Los respiradores le pueden proteger los pulmones cuando la exposición excede los límites fijados por Cal OSHA. (15)



4. Análisis de disolución y desintegración. La desintegración es el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble o cápsulas permanece en la malla del equipo como una masa suave. La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver.

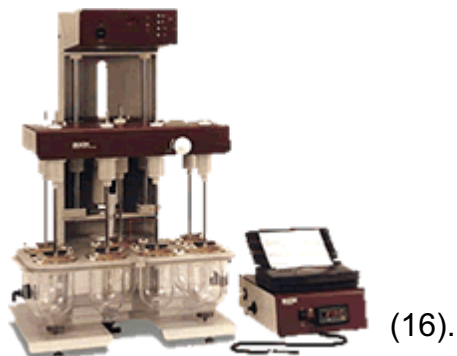
El equipo de desintegración según la U.S.P 26 se compone de 6 tubos de 3 pulgadas de largo abierto en la parte superior sostenidos por un tamiz # 10 (1700 μ M) o 8 (2000 μ M). En cada cilindro se coloca una tableta y la canasta se sumerge en un beaker de 1L con agua, fluido gástrico o fluido intestinal simulado a 37 \pm 2°C. Durante el movimiento de vaivén (30 veces/minuto) la canasta debe quedar entre 2.5 cm de la superficie y 2.5 cm el fondo del beaker.

Los discos se utilizan para evitar que las tabletas floten.



Como la prueba de desintegración no garantiza que la formulación libere el fármaco, se realiza la prueba de disolución ya que las tabletas deben primero disolverse en el tracto gastrointestinal para absorberse. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de las tabletas. Para los fármacos que tiene buena absorción en el tracto GI (los ácidos) deben de disolverse rápidamente. El estudio más confiable sería el de biodisponibilidad pero tiene inconvenientes como el tiempo requerido, se necesita personal altamente calificado, poca precisión entre las medidas y la fase adecuada de la enfermedad en la que se deba realizar.

Los objetivos de disolución son que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que éstos sean clínicamente efectivos.



5. Analizadores de Humedad Karl Fischer. De las técnicas para determinar contenido de humedad, la titulación Karl Fischer es la metodología más exacta, pues cuenta, entre otras, con las siguientes características:

6. Es una técnica selectiva para agua (las técnicas de pérdida de peso por secado determinan el total de volátiles a la temperatura de secado y consumen mucho tiempo).

7. Fácilmente monitoreable y sencilla de realizar

8. El método se basa en una titulación con un reactivo especialmente formulado llamado "Karl Fischer"; en el procedimiento de análisis, la muestra se acondiciona en un solvente apropiado, y el punto final se determina con un electrodo que indica ausencia de agua. Este método es cada vez más común en los laboratorios, y de acuerdo con la muestra a analizar, existen dos tipos diferentes de metodología: la técnica coulométrica y la técnica volumétrica.



(17)

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. OBJETIVOS

1. Generales:

Propuesta para la implantación de un laboratorio analítico para los controles de calidad de los productos de un laboratorio farmacéutico nacional acorde a un sistema de Garantía de Calidad

2. Específicos:

- a. Evaluar el sistema de garantía de calidad según exigencias del reglamento técnico centroamericano de buenas prácticas de manufactura.
- b. Sistematizar la información disponible en cuanto a requisitos de laboratorios de control de calidad.
- c. Describir las instalaciones y las condiciones ambientales con las que debe cumplir el laboratorio.
- d. Describir el personal directivo y técnico para las operaciones del laboratorio de control de calidad.
- e. Describir equipos necesarios para el control de calidad.
- f. Recabar costos de equipo, personal y equipo auxiliar.
- g. Enumerar los documentos que deben formar parte del sistema de garantía de calidad.
- h. Establecer un cronograma para la implementación del Laboratorio analítico.

B. PROCEDIMIENTO

Se desarrolló una investigación de la situación actual de la empresa acerca del sistema de garantía de calidad. Además se realizó una investigación histórica de análisis estadístico de la producción en orden de importancia económica y de ocupación de planta, para determinar de acuerdo a los productos tipo A (según pareto), las pruebas necesarias según farmacopea, y así planificar la implantación de un laboratorio de control de calidad.

C.DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se elaboró una lista de chequeo para la evaluación del sistema de garantía de calidad. (Anexo 1).

Se realizó una investigación descriptiva de la producción y ventas de los productos, basados en un análisis de datos históricos.

Se recopilaron cotizaciones de equipo y se llevaron a cabo revisiones bibliográficas de metodologías analíticas.

V. MARCO OPERATIVO

A. OBTENCIÓN Y TRATAMIENTO DE DATOS

1. Obtención de datos

- a. Por medio de revisión bibliográfica.
- b. Lista de chequeo de sistema de garantía de calidad
- c. Cotización de precios de equipos.
- d. Análisis estadístico del histórico de producción.

2. Tratamiento de datos:

- a. Obtención de porcentajes por medio de estadística descriptiva:

$$\% X_i = \frac{X_i}{N} \times 100$$

N

X_i = No. De respuestas obtenidas (si o no)

n = Número total de items

- b. Diagrama de Pareto

- c. Cuadros descriptivos de los resultados.

B. RECURSOS

1. Humanos

- a. Autora: Lizbeth Waleska Zambrano Ruano
- b. Asesor: Dr. Néstor Pérez Souto

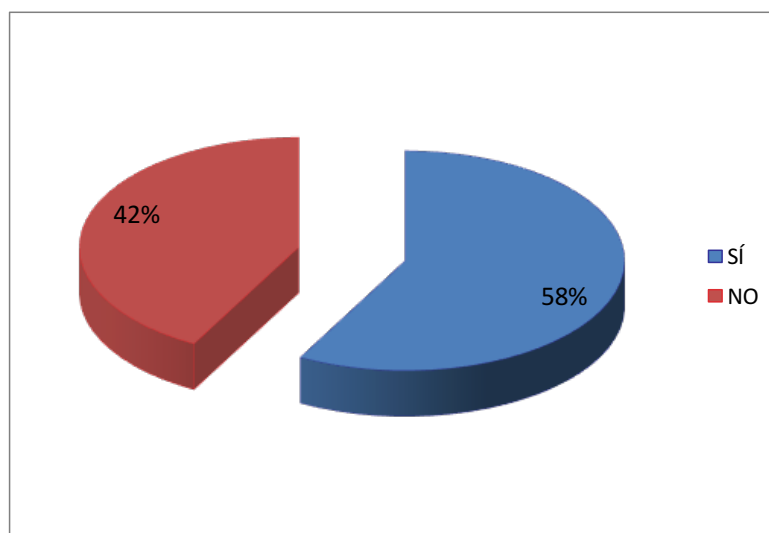
VI. RESULTADOS

A. RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE LA LISTA DE CHEQUEO PARA LA EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE GARANTÍA DE CALIDAD DE LA EMPRESA.

Cuadro No. 1 – Ítems evaluados en la lista de chequeo para la evaluación del sistema de garantía de calidad de la empresa (lista obtenida de la guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica).

	RESULTADO	RESULTADO EN PORCENTAJE (%)
Total de ítems evaluados en la lista de chequeo	202	100
Items con los que la empresa Sí cumple	117	58
Items con los que la empresa NO cuenta	85	42

Gráfica No.1 – Cumplimiento de Items evaluados en la lista de chequeo para la evaluación del sistema de garantía de calidad de la empresa.



B. RESULTADOS DE REQUISITOS CON LOS QUE DEBE CUMPLIR UN LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD.

Cuadro No. 2 – Requisitos de un laboratorio de control de calidad según el reglamento técnico centroamericano de BPM con correspondencia en el informe

32

ASPECTO A EVALUAR	REQUISITO
Del área de control de calidad	El área de control de calidad debe estar identificada y separada de las áreas de producción.
Del diseño del área de control de calidad	<p>Los laboratorios de control de calidad deben:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Diseñarse de acuerdo a las operaciones que se realicen, contando con las siguientes áreas, tales como: fisicoquímica, instrumental, microbiológica, lavado de cristalería y utensilios. b. Tener paredes lisas que faciliten su limpieza. c. Disponer de suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada d. Disponer de áreas de almacenamiento en condiciones para las muestras, reactivos, patrones de referencia, archivos, bibliografía y documentación. e. Contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, campana extractoras, lava ojos y cualquier otro que se requiera).
Del área para instrumentos sensibles	El área de instrumental debe estar diseñada para proteger el equipo e instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad, temperatura.

Continuación Cuadro 2

ASPECTO A EVALUAR	REQUISITO
Del área de microbiología	El área de microbiología debe estar separada de las otras áreas, contando con un área exclusiva para el proceso de siembra de productos estériles y no estériles, con acabados de fácil limpieza (curvas sanitarias), sistemas de aire independiente o flujo laminar, paredes, techos, pisos lisos, lámparas con difusor liso, mesa de trabajo lisa y ventanas de vidrio fijo.
De las generalidades	Control de calidad como parte de Buenas Prácticas de Manufactura, debe contar con la documentación necesaria que asegure que el suministro de materiales y la comercialización de productos, se realice hasta que su calidad haya sido aprobada.
De control de calidad	El laboratorio fabricante debe contar con una unidad de Control de Calidad la cual no debe limitarse a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que afecte la calidad del producto.
De la independencia	La unidad de Control de Calidad debe ser independiente de producción y estar bajo la responsabilidad de un profesional calificado. Contará con los recursos adecuados que garanticen que todas las decisiones se realicen de forma confiable.
De las obligaciones	La unidad de control de calidad tendrá, entre otras obligaciones las siguientes: establecer, validar, verificar y aplicar todos los procedimientos de control de calidad, conservar las muestras de referencia de materiales y productos, garantizar el etiquetado correcto de los

Continuación Cuadro 2

ASPECTO A EVALUAR	REQUISITO
	envases, de materiales y productos, realizar la estabilidad de los productos, participar en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto y cualquier otra actividad pertinente a las operaciones de control de calidad, estas se realizarán de acuerdo a procedimientos escritos y deben quedar registradas.
De la aprobación de los productos terminados	La aprobación de cada lote de productos terminados, debe realizarlo la persona responsable de la misma, después de evaluar debidamente que, dicho lote está conforme con las especificaciones establecidas, incluyendo las condiciones de producción, análisis en proceso y la documentación para su aprobación final.
De las desviaciones	Cualquier desviación de los parámetros escritos debe ser investigada y documentada, dando seguimiento a las acciones correctivas.
Del acceso del personal de control de calidad	El personal de control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción con fines de muestreo, inspección, investigación y otros trabajos relacionados con las Buenas Prácticas de Manufactura.
De los equipos de control de calidad	La unidad de control de calidad debe contar con el equipo necesario para realizar los análisis requeridos. En caso de no contar con equipo requerido para efectuar análisis específicos, debe contratar los servicios analíticos de un laboratorio de Control de Calidad debidamente autorizado.

Continuación Cuadro 2

ASPECTO A EVALUAR	REQUISITO
Del mantenimiento y calibración del equipo	El equipo de la unidad de control de calidad debe tener programas y registros escritos de mantenimiento, verificación y calibración, para asegurar su funcionamiento correcto y la validez de los resultados.

C. RESULTADOS DE EQUIPOS NECESARIOS Y COSTOS PARA LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

Cuadro No. 3 – Clasificación Pareto según datos obtenidos de ventas e históricos de producción.

No. *	Productos	Clasificación Pareto
1	Eritromicina polvo para suspensión oral	A
2	Suspensión de Antiácido	A
3	Jarabe de Acetaminofén	A
4	Suspensión de Ibuprofen	A
5	Suspensión de calcio vitaminado (2)	A
6	Multivitaminico Jarabe	B
7	Emulsión de hígado de bacalao y vitamina A y D	B
8	Jarabe de guayacolato de glicerilo	B
9	Uña de gato Suspensión	B
10	Zarzaparrilla Jarabe	B
11	Ibuprofen tableta	B
12	Ginkgo Biloba tabletas	B
13	Jarabe de Bromhexina	C
14	Rabano Yodado Jarabe	C
15	Suspensión de nistatina	C
16	Bromhexina pediátrica	C
17	Jarabe Antigripal	C

Continuación Cuadro 3

No. *	Productos	Clasificación Pareto
18	Antigripal caplets	C
19	Cola de caballo caplet	C
20	valeriana tableta	C
21	Diclofenaco pediátrico	C
22	Tiamina tabletas	C
23	Metronidazol caplet	C

***Productos ordenados según clasificación del más vendido y producido al menos vendido y producido**

Cuadro No. 4 – Metodologías analíticas de productos “A” (según Pareto) para valoración de contenido.

Producto Genérico	Metodología analítica utilizada para valoración de materia prima	Metodología analítica utilizada para valoración de producto terminado
Eritromicina polvo para suspensión oral	Antibióticos- Ensayo microbiológico	Antibióticos- Ensayo microbiológico
Suspensión de Antiácido	Espectrofotometría IR Volumetría EDTA	Espectrofotometría IR Volumetría EDTA
Jarabe de Acetaminofén	Espectrofotometría UV	HPLC con detector UV
Suspensión de Ibuprofen	HPLC (equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm × 25-cm column that contains packing L1)	HPLC (equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm × 25-cm column that contains packing L1)
Suspensión de calcio vitaminado	Volumetría EDTA HPLC (equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm × 25-cm column that contains packing L3)	Volumetría EDTA HPLC (equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm × 25-cm column that contains packing L3)

Cuadro No. 5 – Equipo, profesionales y equipo auxiliar que se necesitan para productos “A” según datos obtenidos de metodologías analíticas y costos recolectados de tres proveedores.

Equipo necesario	Opción A	Opción B	Opción C
HPLC	\$51,000	\$58,405.91	\$38,109.80
Campana de extracción con mesa de trabajo	\$6,391.78	\$9,215.62	-

Continuación Cuadro 5

Equipo necesario	Opción A	Opción B	Opción C
Espectrofotómetro IR	-	\$39,541.38	\$24,554
Disolutor	\$15,134.97	\$24,532.37	-
Desintegrador	\$9,165.83	\$6,333.72	-
Titulador Karl Fisher	\$7,772.28	-	-
Mesas de trabajo	\$400		
Cristalería	\$250		
Profesional encargado 1	\$800		
Profesional encargado 2	\$800		

En color amarillo se marcan las opciones más convenientes para la empresa.

Cuadro No. 6 – Resultados de cálculos de Valor presente neto (VAN), Tasa Interna de Retorno (TIR) y Retorno sobre la inversión.

Valor Presente Neto	\$838,269.88
Tasa Interna de Retorno	37%
Retorno Sobre la Inversión	30%

D. RESULTADOS DE DOCUMENTOS QUE DEBEN FORMAR PARTE DEL SISTEMA DE GARANTÍA DE CALIDAD

Cuadro No. 7 – Documentos que deben formar parte del sistema de garantía de calidad

ÁREA	DOCUMENTOS
Garantía de calidad	Procedimiento para la recopilación de la documentación del producto que se ha elaborado.
	Procedimiento de autoinspección y auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Garantía de Calidad.
	Procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos, los cuales garanticen las condiciones apropiadas de manejo, almacenamiento y fecha de expiración.
	Plan maestro de validación y su cumplimiento.

Continuación Cuadro 7

ÁREA	DOCUMENTOS
Control de Calidad	Especificaciones de toda materia prima y material de acondicionamiento.
	Procedimiento para manejo de muestra de retención.
	Metodología analítica para el análisis de materia prima y producto terminado, con su referencia.
	Procedimientos de control y resultados de las pruebas (incluyendo los documentos de trabajo utilizados en el análisis y registros de laboratorio);
	Informes / certificados analíticos
	Registro de las condiciones ambientales, cuando aplique.
	Procedimientos y registros de validación de los métodos de ensayo.
	Procedimientos y registros para la calibración de instrumentos y equipos.
	Procedimientos y registros del mantenimiento del equipo.
	Procedimiento de selección y calificación de proveedores.
	Procedimiento y programa de sanitización de áreas.
	Procedimiento para el uso de instrumental.
	Procedimiento para la aprobación y rechazo de materiales y producto terminado.
Procedimiento para el mantenimiento de instalaciones de control de calidad.	

Continuación Cuadro 7

ÁREA	DOCUMENTOS
	Procedimiento para la recepción, identificación, preparación, manejo y almacenamiento de reactivos y estándares.
	Procedimiento para el lavado de cristalería.
	Cualquier otro procedimiento que sea necesario en la unidad de Control de Calidad.

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo fundamental de este trabajo fue plantear una propuesta para la implantación de un laboratorio analítico para los controles de calidad de los productos de un laboratorio farmacéutico nacional, acorde a un sistema de Garantía de Calidad.

Para cumplir con el objetivo principal, lo primero que se hizo fue evaluar el sistema de garantía de calidad de la empresa según exigencias del reglamento técnico centroamericano de buenas prácticas de manufactura. Para dicha evaluación se utilizó una lista de chequeo (Anexo 1) que incluye todos los parámetros evaluados para el cumplimiento de un sistema de garantía de calidad, utilizando para la obtención de dichos parámetros la guía de verificación de buenas prácticas de manufactura propuesta por el Departamento de Regulación y control de productos farmacéuticos y afines, la cual tiene correspondencia con el informe 32. Los resultados se presentan en el Cuadro No. 1, donde se observa que el total de parámetros evaluados fueron 202, de los cuales se encontró que la empresa sí cuenta con el 58 %, mientras que el 42 % restante no lo tienen. Debido a estos resultados se concluye que la empresa debe trabajar en ese 42 % que no tienen para completar su sistema de garantía de calidad y cumplir en un 100 %. Para completar el sistema de garantía de calidad se considera necesario destacar la importancia de la participación activa de la dirección en este proceso, ya que su papel es de máximo responsable de desarrollar, establecer y aplicar el sistema de calidad; organizándolo de forma tal que ejerza un adecuado control sobre las actividades de manera que evite la aparición de problemas sin obviar la toma de decisiones correctivas.

En el laboratorio farmacéutico nacional en cuestión, se llevan a cabo muchos de los análisis de productos en un laboratorio analítico externo, pero el laboratorio sí cuenta con una unidad de control de calidad en donde se llevan a cabo análisis físicos y microbiológicos de los productos. En específico el área que se encuentra

incompleta es el área de instrumental, para la realización de la valoración analítica de los productos. Derivado de esto, se investigó acerca de los requisitos necesarios para un laboratorio de control de calidad. En el Cuadro No. 2 se presentan los requisitos de un laboratorio de control de calidad según el reglamento técnico centroamericano de BPM con correspondencia en el informe 32. Combinando este listado con la lista de chequeo que se hizo inicialmente se determinó que el laboratorio cuenta con ciertos requisitos, pero le falta completar algunos para tener completo el laboratorio analítico.

Al hablar de los aspectos generales que se requieren para el laboratorio, se encontró que en lo que se refiere a los requisitos del diseño del área de control de calidad, éste cuenta con áreas tales como fisicoquímica, microbiológica, lavado de cristalería y utensilios, y tiene contemplado el área de instrumental, sin embargo no cuenta con el equipo para dicha área. En lo que respecta a requisitos de las instalaciones físicas, la unidad de control de calidad cuenta con todo que debe contemplar, como paredes lisas, suficiente espacio, áreas para almacenar muestras, reactivos, archivos, bibliografía y documentación. Con respecto a los requerimientos para seguridad ocupacional el laboratorio no cuenta con duchas, campana de extracción y lavaojos. Al hablar del área de microbiología, esta cuenta con todos los requisitos para cumplir con las exigencias de la normativa.

Además se determinó según la lista de chequeo antes mencionada que la unidad de control de calidad no se limita solo a acciones de laboratorio, sino que interviene en todas las decisiones que afecta la calidad del producto, además de ser independiente del departamento de producción y contar en su dirección a un profesional calificado. Con respecto a las obligaciones de la unidad de control de calidad se determinó que se establecen y verifican todos los procedimientos de control de calidad, sin embargo aun no se realiza el tema de validación en todos los procedimientos. El tema de validación es un aspecto nuevo en las nuevas normativas que están por implementarse en Guatemala con respecto a BPM, por lo que es un tema que se debe tomar en cuenta y empezar a desarrollar en la empresa.

La unidad de control de calidad también garantiza el etiquetado correcto de los envases, de materiales y productos, realiza la estabilidad de los productos, participa en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto y cualquier otra actividad pertinente a las operaciones de control de calidad, estas se realizarán de acuerdo a procedimientos escritos y quedan registradas. También aprueba cada lote de productos terminados, después de evaluar que dicho lote cumple con las especificaciones establecidas. A la vez también investiga cualquier desviación de los parámetros establecidos, sin embargo muchas desviaciones aun no son documentadas, por lo que se debe reforzar el área de documentación.

La unidad de control de calidad debe contar con el equipo necesario para realizar los análisis requeridos. En el reglamento técnico centroamericano de Buenas Prácticas de Manufactura se menciona que en caso de no contar con equipo requerido para efectuar análisis específicos, debe contratar los servicios analíticos de un laboratorio de Control de Calidad debidamente autorizado. Sin embargo dentro de los objetivos de este trabajo está la propuesta de la compra del equipo requerido para el análisis de los productos, con el fin de mejorar el sistema de garantía de calidad en cuanto a tiempos de liberación de lotes de productos terminados. Para la propuesta de equipos lo primero que se hizo fue evaluar cuáles eran los productos más vendidos y producidos por medio de una revisión bibliográfica de las ventas de tres años y los históricos de producción de los mismos tres años. Con esta información se ordenaron todos los productos de los más vendidos y producidos a los menos vendidos y producidos. Luego se utilizó el principio de Pareto, este concepto 80-20 es de gran utilidad en la planificación de la distribución cuando los productos se agrupan o clasifican por su nivel de ventas, también conocido como «**Distribución A-B-C**». El primer veinte por ciento se denominan productos A, el treinta por ciento siguiente se denominan productos B y el resto, productos C. Cada categoría puede distribuirse o almacenarse de forma diferente. Con este principio se determinó cuáles productos eran A, cuáles B y cuáles C y se trabajó exclusivamente con los productos A, que son 5 y son aquellos que tienen más unidades vendidas en la empresa, ya que estos productos son los que contribuyen al mayor capital de la empresa y de esta forma pueden cubrir la

inversión que se tenga que hacer para la adquisición del equipo instrumental de la unidad de control de calidad. Con esta información se realizó una revisión bibliográfica en la USP (por sus siglas en inglés “United States Pharmacopeial”) de las metodologías de análisis de materia prima y producto terminado de los productos A. Estas metodologías dieron la información suficiente para determinar qué equipos son necesarios que la empresa adquiriera. Los equipos que se necesitan según las metodologías encontradas son los siguientes: HPLC, campana de extracción, espectrofotómetro infrarrojo (IR). Además se propone la adquisición de algunos equipos que pueden ser de utilidad para el control en proceso y análisis de ciertos productos clasificados como B (Cuadro No. 3) y de esta forma poder cubrir la mayoría de los análisis en la empresa y mandar a analizar externamente lo menos posible. Los equipos recomendados son un disolutor, desintegrador, titulador Karl Fisher, además se deben adquirir mesas de trabajo, cristalería y dos profesionales exclusivamente para el uso del equipo y montaje de metodologías.

Luego de establecer que equipos se deben adquirir se realizó la investigación en el mercado de tres empresas que distribuyen este tipo de equipos. Con los contactos necesarios se solicitaron cotizaciones de los diferentes equipos y luego de contar con las diferentes cotizaciones se escogieron los precios que más le convienen a la empresa. En el Cuadro No. 5 de los resultados se presenta el listado de los equipos y las tres opciones de cotizaciones y se marca en color amarillo las opciones más convenientes para la empresa.

Luego de contar con los precios se sacó el total de la inversión que debe hacerse y se realizó un estudio de factibilidad económica para determinar el Valor Presente Neto (VAN), Tasa Interna de Retorno (TIR) y Retorno sobre la inversión. Según los resultados obtenidos en el análisis financiero (anexo 2) se puede observar en los supuestos de inversión que la empresa debe invertir \$130,000 para el equipo propuesto para la unidad de control de calidad, pero además se incluyen aquellos costos que están involucrados con las ventas de los productos A. Las ventas de estos productos son los que permitirán a la empresa poder hacer la inversión, por lo cual al incluir todos los costos involucrados, la inversión inicial será de \$980,000.

Luego se puede observar en el cálculo de la rentabilidad que la inversión solamente del equipo se recuperará en el segundo año por lo que se puede determinar que este proyecto es rentable, porque tiene una Tasa Interna de Retorno de 37%, podemos concluir también que a partir del tercer trimestre del segundo año ya no existen pérdidas por lo que se empieza a tener ganancias y la empresa empieza a recuperarse de la inversión hecha en un inicio.

Como parte de los objetivos de este trabajo se propuso enumerar los documentos que deben formar parte del sistema de garantía de calidad. Para esto se llevó a cabo una investigación bibliográfica y se recabó del reglamento técnico centroamericano de BPM con correspondencia en el informe 32, los documentos que deben ser parte de garantía de calidad y de la unidad de control de calidad. Estos documentos se describen en el Cuadro No. 7, y serán una buena guía para el laboratorio farmacéutico nacional para determinar aquellos documentos con los que cuentan y aquellos que deben implementar.

Luego de analizar la situación actual del laboratorio farmacéutico nacional con respecto al sistema de garantía de calidad se propuso un cronograma de implantación de todos aquellos aspectos que resultaron deficientes en el sistema. Este cronograma se propuso para hacerlo en cinco años empezando desde el año 2010 y se puede observar en el anexo 3 todos los aspectos involucrados y los tiempos que se proponen para implementarlo.

VIII. CONCLUSIONES

1. Se cumplió con todos los objetivos generales y específicos planteados.
2. Se evaluó el sistema de garantía de calidad según exigencias del reglamento técnico centroamericano de Buenas Prácticas de Manufactura.
3. Se encontró que el laboratorio farmacéutico nacional cuenta con el 58 % de los parámetros exigidos para el sistema de garantía de calidad en el reglamento técnico centroamericano de BPM y el 42 % restante no lo tienen.
4. Se sistematizó la información disponible en cuanto a requisitos de laboratorios de control de calidad.
5. Se describieron las instalaciones y las condiciones ambientales con las que debe cumplir el laboratorio.
6. Se describió el personal directivo y técnico para las operaciones del laboratorio de control de calidad.
7. Se describieron los equipos necesarios para el control de calidad.
8. Se recabaron los costos de equipo, personal y equipo auxiliar.
9. Se determinó que este proyecto es rentable, porque tiene una tasa interna de retorno de 37%.
10. Se enumeraron los documentos que deben formar parte del sistema de garantía de calidad.
11. Se propuso un cronograma para la implantación del Laboratorio analítico y documentos relacionados con el sistema de garantía de calidad.

IX. RECOMENDACIONES

1. Que el cronograma propuesto para la implantación de los aspectos deficientes en el sistema de garantía de calidad brinde información al laboratorio farmacéutico nacional, para establecer tiempos y necesidades.
2. Que los costos recabados del equipo para el laboratorio analítico sean de utilidad para las proyecciones de inversión de la empresa.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. *Calidad*. Wikipedia.com
2. *Control de calidad*. Agencia española de medicamentos y productos farmacéuticos. Ministerio de sanidad y consumo.

Disponible en:

www.agemed.es/actividad/sgInspeccion/docs/09-capitulo6.pdf

3. *Control y Garantía de Calidad en Laboratorios Analíticos*. Dra. Nury Gras.

Disponible en:

<http://web.usach.cl/ima/ngras.htm#ppios%20bcos>

4. *Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas*. OMS, serie de informes técnicos, 823. 32° Informe. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1992.
5. *Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas*. OMS, serie de informes técnicos, 885. 35° Informe. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1999.
6. *El control de la calidad integral de los medicamentos*. Revista Diagnóstico. Volumen 43. Numero 2. Marzo- abril 2004

Disponible en:

<http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2004/mar-abr04/94-96.html#up>

7. *El control de las materias primas en la industria farmacéutica*. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Direcció General de Recursos Sanitaris
 Disponible en:
www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/escontrolmp.pdf
8. *EL ROL DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD EXTERNO EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA*. Viviana Dabbene, Eugenia Quinzio, Gabriela Castelli, Pablo Torres, Natalia Rougier, Verónica Shojjet, Fernanda Mera, Cristian Casado, Romina Collino, Silvia Farfan*. *Unidad Ceprocor Agencia Córdoba Ciencia S.E. Pabellón Ceprocor . Santa María de Punilla, 5164, Provincia de Córdoba*.
9. *Farmacotecnia*. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellin, Colombia. 2004.
 Disponible en:
<http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parametros.html#09>
10. *Guía para un Manual de Sistemas de Calidad en un Laboratorio de Prueba*. WHO/VSQ/98.04. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1998.
11. http://www.fishersci.com.mx/catalogo/Instru/anali_kafis2.htm
12. *INSTALACIONES DEL LABORATORIO*. Manuales para el control de calidad. Deposito de documentos de la FAO.
 Disponible en:
<http://www.fao.org/docrep/T0845S/t0845s06.htm#TopOfPage>
13. *La seguridad en el laboratorio*. 2000-2009
 State Compensation Insurance Fund.
 Disponible en:
<http://www.scif.com/safety/safetymeeting/Article.asp?ArticleID=368>
14. *Laboratory Design and Development*. Gossman Consulting, Inc.
 Disponible en: gcisolutions.com/sol_labd.htm

15. *Norma Internacional ISO/IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración. Segunda edición. 2005.*

16. *¿QUÉ ES CALIDAD? ¿EN QUÉ CONSISTE EL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD? ¿QUÉ ES EL CONTROL DE CALIDAD? . Gestipolis.com*

Disponible en :

<http://www.gestipolis.com/recursos/experto/catsexp/pagans/ger/No9/Que%20es%20calidad.htm#>

17. *Reglamento Técnico Centroamericano “Productos Farmacéuticos Medicamentos de uso humano Buenas Prácticas de manufactura para la industria farmacéutica”. RTCA 11.03.42:07.*

XI.ANEXOS

ANEXO 1

**LISTA DE CHEQUEO PARA
EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE
GARANTÍA DE CALIDAD**

GARANTÍA DE CALIDAD		SÍ	NO
1	Existe una política de calidad definida y esta documentada?		X
2	Garantía de Calidad cuenta con el respaldo y compromiso de la dirección de la empresa?	X	
3	Hay evidencia de este respaldo y compromiso?	X	
4	Garantía de Calidad exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los niveles dentro de la empresa?	X	
5	Existe en la empresa el personal competente que coordine el sistema de garantía de la calidad?	X	
6	La política de calidad es divulgada en todos los niveles?		X
7	Existen procedimientos escritos para esta divulgación?		X
	El sistema de garantía de calidad debe asegurar que:		
8	a.) Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las buenas prácticas de manufactura?	X	
9	Se disponen de protocolos y registros de todos los productos de manera que se verifica, que cada lote de producto es fabricado y controlado correctamente de acuerdo con los procedimientos definidos?	X	
10	Si en la revisión de los registros de producción se detectan desvíos de los procedimientos establecidos, ¿garantía de calidad es responsable de asegurar su completa investigación y que las conclusiones finales	X	
11	Se mantienen documentos originales de todos los procedimientos y registros de distribución de las copias autorizadas?	X	
12	b.) Esten claras las especificaciones de operaciones de producción y control?	X	
13	c.) El personal directivo tenga las responsabilidades claramente especificadas y divulgadas?	X	
14	d.) Se tengan los requisitos establecidos para la adquisición y utilización de los materiales ?	X	
15	e.) Se realice la evaluación y aprobación de los diferentes proveedores?		X
16	f.) Todos los controles durante el proceso sean llevados a cabo de acuerdo a procedimientos establecidos?	X	
17	g.) El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.	X	
18	h.) Exista un procedimiento para la recopilación de toda la documentación del producto que se ha elaborado?	X	
19	i.) Los medicamentos sean liberados para la venta o suministro con la autorización de la persona calificada y asignada para hacerlo?	X	
20	j.) Los medicamentos sean almacenados y distribuidos de manera que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil?	X	
21	k.) Verifica que se realizan periódicamente la autoinspección y auditoría de calidad mediante el cual se evalúe la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad?	X	
22	l.) Verifica que existan y ejecuten los procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos?		X
23	m.) Verifica que exista, se ejecute y se cumpla el plan maestro de validación?		X
24	Da seguimiento a las actividades de validación?		X
25	Garantía de Calidad verifica el cumplimiento de los planes de capacitación del personal?	X	
26	Se archiva la documentación de cada lote producido?	X	
CONTROL DE CALIDAD			
27	Tiene control de calidad toda la documentación para asegurar la calidad de los materiales y los productos?	X	
	Control de Calidad realiza controles:		
28	Físicoquímicos	X	
29	Microbiológicos	X	
30	Está establecido un flujo claramente definido de muestras y documentación?		X
31	El laboratorio fabricante cuenta con una unidad de control de calidad?	X	
32	Control de calidad interviene en todas las operaciones y decisiones que afectan la calidad del producto?	X	
33	La unidad de control de calidad es independiente de producción?	X	
34	Esta unidad esta bajo el cargo de un profesional calificado?	X	
35	Control de calidad cuenta con los recursos que garanticen la confiabilidad en la toma de las decisiones?	X	
	La unidad de control de calidad tiene las siguientes obligaciones:		
36	a) Valida y aplica todos sus procedimientos		X
37	b) Conserva las muestras de referencia o retención de materiales y productos	X	
38	c) Garantiza el etiquetado correcto de los materiales y productos	X	
39	d) Realiza la estabilidad de los productos	X	
40	e) Participa en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto	X	
41	f) Aprueba o rechaza los materiales y productos	X	
42	Existen procedimientos escritos de estas actividades?	X	
43	Existen registro de la ejecución de todas estas actividades?	X	
44	Cada lote de producto terminado es aprobado por la persona responsable, previa evaluación de las especificaciones establecidas, incluyendo las condiciones de producción, análisis en proceso y la documentación para su aprobación final?	X	
45	Hay personal con responsabilidad asignada y destinado a inspeccionar los procesos de producción (propios y de terceros)?	X	
46	Se investigan y documentan las desviaciones de los parámetros establecidos ?	X	
47	Se da seguimiento de las acciones correctivas?	X	
48	Se documentan?	X	
49	Tiene acceso el personal de control de calidad a las áreas de producción con fines de muestreo, inspección e investigación ?	X	
50	Tiene la unidad de control de calidad el equipo necesario para realizar los análisis ?		X

GARANTÍA DE CALIDAD		SÍ	NO
51	En caso de no tener el equipo especializado para realizar un análisis específico, ¿Contrata los servicios de un Laboratorio de Control de Calidad externo, que está debidamente autorizado por la autoridad reguladora?	X	
52	El laboratorio contratado, ¿posee toda la información técnica necesaria para que pueda realizar los controles en total concordancia con las técnicas de control de la empresa titular?	X	
53	El laboratorio de control de calidad de la empresa titular, recibe del laboratorio contratado los resultados de los ensayos y tiene acceso a todos los datos para verificar estos resultados?	X	
54	Hay un programa de mantenimiento preventivo para todos los equipos?	X	
55	Existen registro que acrediten el cumplimiento del programa?	X	
56	Hay un programa de calibración para los equipos?	X	
57	Se indica en el mismo cuales operaciones son realizadas en forma interna y cuales por servicios contratados?	X	
58	Los equipos ¿están correctamente rotulados indicando la vigencia de la calibración?	X	
Documentación			
La unidad de control de calidad tiene a su disposición la documentación siguiente:			
59	a) Especificaciones escritas de los materiales, producto semielaborado y producto terminado?	X	
60	b) Procedimiento escrito para manejo de muestra de retención.?		X
61	c) Metodología analítica escrita de cada materia prima y producto terminado, con su referencia.?		X
62	d) Procedimientos escritos de control de calidad y los resultados de las pruebas de materiales, productos, áreas y personal ?	X	
63	Existen registros de los informes o certificados analíticos de las pruebas de materiales, productos, áreas y personal?	X	
64	Los analistas ¿disponen de registro de laboratorio foliado en el que se registran los resultados de laboratorio?	X	
65	¿Están los cálculos fechados y firmados por el analista?	X	
66	Si se observan modificaciones de datos, la enmienda realizada ¿está fechada, firmada y permite visualizar el dato original?	X	
67	e) Los formatos para los informes o certificados analíticos?	X	
68	En caso de contar con sistemas computarizados para la obtención de datos, los mismos ¿permiten ser verificados?	X	
69	¿Están los resultados y graficas impresos y archivados?	X	
70	f) Existen registro de los resultados de las condiciones ambientales de las áreas de producción? Cuando aplique	X	
71	g) Procedimientos escritos de validación de todos los métodos de ensayo?		X
72	Existen registros de validación de cada uno de los métodos de ensayo?.		X
73	h) Procedimientos escritos para la calibración de instrumentos y equipos?.		X
74	Existen registros para la calibración de instrumentos y equipos?.		X
75	Los certificados o informes de calibración ¿indican la trazabilidad a patrones?	X	
76	Los certificados o informes de calibración ¿indican la incertidumbre de la medida correspondiente?	X	
77	i) Procedimientos escritos del mantenimiento del equipo?.		X
78	Existen registros del mantenimiento del equipo?.		X
79	j) Procedimientos escritos de selección y calificación de proveedores?.		X
80	Existe un registro de proveedores aprobados?	X	
81	Existe un programa de evaluación y auditorías a proveedores?		X
82	Existen registros de estas evaluaciones y auditorías?		X
83	Se realiza una evaluación de los resultados?		X
84	Se adoptan medidas cuando los resultados no son favorables?		X
85	k) Procedimientos escritos y programa de sanitización de áreas.?	X	
86	Existen registros?	X	
87	l) Procedimientos escritos para el uso de todo el instrumental?	X	
88	m) Procedimiento escrito para la aprobación y rechazo de materiales y producto terminado?	X	
89	n) Procedimiento escrito para el mantenimiento de instalaciones de control de calidad.?	X	
90	Existen registros?	X	
91	o) Procedimiento escrito para el manejo y desecho de solventes.		X
92	p) Procedimiento escrito para el lavado de cristalería?		X
93	ñ) Procedimientos escritos para la recepción, identificación, preparación, manejo y almacenamiento de reactivos y estándares.		X
94	Control de Calidad conserva toda la documentación relativa a un lote según la legislación de cada país?	X	
Muestreo:			
Existen procedimientos escritos para el muestreo de:			
95	- materias primas	X	
96	- materiales de envase y empaque	X	
97	- producto intermedio o semielaborado		X
98	- producto terminado		X
Estos procedimientos contemplan la siguiente información:			
99	a) el método de muestreo	X	
100	b) el equipo que debe utilizarse		X

	GARANTÍA DE CALIDAD	SI	NO
101	Tienen el equipo necesario para el muestreo		X
102	El equipo se conserva en buen estado y está debidamente almacenado e identificado	X	
103	c) la cantidad de muestra que debe recolectarse	X	
104	d) Instrucciones para la eventual subdivisión de la muestra		X
105	e) tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra		X
106	f) identificación de los recipientes muestreados		X
107	g) precauciones especiales que deben observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril o de uso delicado.		X
108	h) condiciones de almacenamiento	X	
109	i) instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo		X
110	Existe registro que garantice el cumplimiento de los procedimientos de muestreo?		X
	La cantidad de muestra que se recolecta es estadísticamente representativa del lote de:		
111	- materias primas	X	
112	- materiales de envase y empaque	X	
113	- producto intermedio o semielaborado	X	
114	- producto terminado	X	
115	El número de envases muestreados coincide con el procedimiento de muestreo?	X	
116	Se realiza muestreo y análisis de identidad del contenido de cada recipiente de materia prima?		X
	Las muestras están identificadas con una etiqueta que tiene la siguiente información:		
117	a) Nombre del material o producto	X	
118	b) Cantidad	X	
119	c) Número de lote	X	
120	d) Fecha de muestreo	X	
121	e) Recipientes de los que se han tomado las muestras		X
122	f) Nombre y firma de la persona que realiza el muestreo	X	
	Se conservan muestras de referencia de cada lote de:		
123	a) ingredientes activos		X
124	b) producto terminado		X
125	las muestras de referencia de cada lote, deben almacenarse hasta un año después de la fecha de expiración?		X
126	La cantidad de las muestras de referencia es suficiente para permitir al menos un análisis completo de acuerdo al procedimiento?		X
127	Las muestras de referencia de producto terminado se conservan en su empaque final?		X
128	Las muestras de referencia de producto terminado se mantienen en las condiciones de almacenamiento según especificación del producto?		X
129	Se realizan exámenes visuales de las muestras de referencia por lo menos una vez al año?		X
130	Se mantienen registro de estas inspecciones, en caso de encontrar desviaciones se documenta las acciones correctivas?	X	
	Metodología analítica		
131	Tienen todos los métodos analíticos por escrito?		X
132	Los métodos analíticos empleados están aprobados y autorizados por el responsable de Control de Calidad?		X
133	Existe un programa de validación de los métodos analíticos utilizados?		X
134	Existe registro de cumplimiento de este programa?		X
	Los formatos de informes o certificados analíticos tienen la siguiente información registrada:		
135	a) Nombre del material o producto	X	
136	b) Forma farmacéutica (cuando aplique)	X	
137	c) Presentación farmacéutica (cuando aplique)	X	
138	d) Número de lote	X	
139	e) Nombre del fabricante y proveedor, cuando se declare		X
140	f) Referencias de las especificaciones y procedimientos analíticos pertinentes		X
141	g) Resultados de los análisis, con observaciones, cálculos, gráficas, cromatogramas y referencias	X	
142	h) Fechas de los análisis	X	
143	i) Firma registrada de las personas que realizan los análisis	X	
144	j) Firma registrada de las personas que verifican los análisis y los cálculos	X	
145	k) Registro de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado	X	
146	Los informes se encuentran accesibles y tienen la información indicada anteriormente?	X	
147	Existen procedimientos escritos para realizar todos los controles durante el proceso de producción de acuerdo a los métodos aprobados por Control de Calidad?	X	
148	Hay personal asignado para realizar los controles en proceso, durante el proceso de producción?	X	
149	Se ha capacitado el personal para esta función?	X	
150	Existen registros de los resultados de los controles en proceso?	X	

GARANTÍA DE CALIDAD		SÍ	NO
	De acuerdo a condiciones definidas y escritas se prepara y se conserva los:		
151	a) Reactivos químicos		X
152	b) Medios de cultivo		X
153	c) Cepas de referencia		X
154	d) Patrones de referencia		X
	a) Reactivos Químicos		
155	Dispone de los reactivos necesarios para la realización de los análisis físico químicos de rutina?		X
156	Existen procedimientos escritos para la preparación, uso y conservación de cada una de las soluciones valoradas?		X
157	Se mantiene un control de las fecha de expiración de estos reactivos?		X
158	A los reactivos inestables recibidos ¿se les rotula con fecha de recepción, de apertura y vencimiento?		X
159	Existen registros?		X
	b) Medios de Cultivo		
160	Dispone de los medios de cultivo necesarios para realizar los controles microbiológicos de rutina?	X	
161	Se encuentran dentro del período de validez?	X	
162	Existen procedimientos escritos para la preparación de cada uno de los medios de cultivo?		X
163	Existen registros?		X
164	Los medios de cultivo deshidratados ¿se almacenan en condiciones de humedad y temperatura indicadas por el fabricante?	X	
165	Se registran los parámetros de cada ciclo de esterilización de medios de cultivo?		X
166	Se realiza el test de promoción de crecimiento cada vez que se utilizan nuevos lotes de medios de cultivo?		X
167	c) Cepas de referencia		X
168	Existen cepas microbianas de referencia?		X
169	En caso de existir ¿son certificadas por un organismo reconocido internacionalmente?		X
170	Existe registro de identificación y uso de cepas?		X
171	Está establecida la frecuencia de los repiques/ resiembras?		X
172	Se registran los repiques/resiembras?		X
173	Se llevan a cabo controles periódicos para verificar la identidad morfológica y bioquímica de estas?		X
174	Se mantiene un control de las fecha de expiración de estas cepas?	X	
175	Se realizan ensayos de determinación de potencia de antibióticos, cuando aplique?		X
176	Se efectúa la verificación estadística de la determinación de potencia y validez del ensayo, cuando aplique		X
177	Cuentan con áreas o sectores asignados para la preparación de muestras, lavado y acondicionamiento de materiales y preparación de medios de cultivo?	X	
178	El sector de microbiología, cuenta con un sistema para descontaminación bacteriana?	X	
179	Existe procedimiento escrito para el manejo y eliminación de desechos químicos y microbiológicos?		X
180	Son eliminados en forma sanitaria a intervalos regulares y frecuentes evitando la contaminación?	X	
	d) Patrones de referencia		
181	Existen patrones y materiales de referencia?		X
182	Se llevan los registros de los patrones primarios?		X
183	Se llevan los registros de los patrones secundarios?		X
184	Se llevan los registros de los materiales de referencia?		X
185	Todos los patrones secundarios y materiales de referencia tienen certificado analítico vigente?		X
186	Se mantiene un control de las fechas de expiración de estos patrones?		X
187	Existen procedimientos escritos para la preparación, uso y conservación de cada uno de los patrones secundarios y materiales de referencia?		X
188	Existen registros?		X
	Cada envase de reactivos químicos, medios de cultivo, cepas y patrones de referencia, preparados en el laboratorio lleva una etiqueta de identificación con la siguiente información:		X
	a) Nombre		
	b) Concentración - Factor de Normalización (cuando aplique)		
	c) Fecha de preparación y valoración (cuando aplique)		
	d) Nombre y firma de la persona que realiza la preparación (cuando aplique)		
	e) Fecha de revaloración (cuando aplique)		
	f) Fecha de vencimiento		
	g) Condiciones de almacenamiento		
	h) Categoría de seguridad		
189	i) Referencia al procedimiento		
	Estabilidad		
190	La unidad de control de calidad realiza estudios de estabilidad de los productos terminados, con el fin de garantizar que el producto cumpla con las especificaciones de calidad durante su vida útil?	X	
191	Dichos estudios de estabilidad se determinan antes de la comercialización?	X	
192	Se realizan estudios de estabilidad después de cualquier modificación significativa en la fabricación de los productos?	X	
193	Realizan estudios de estabilidad acelerada?	X	
194	Existen los estudios de estabilidad acelerada?	X	
195	Realizan estudios de estabilidad en estante o de largo plazo?	X	
196	Existen los estudios de estabilidad en estante o de largo plazo?	X	
197	Existe un programa permanente para la determinación de la estabilidad de los productos?	X	
198	Se cumple el programa?	X	
199	Existen protocolos de estudios de estabilidad de los productos?		X

	GARANTÍA DE CALIDAD	SÍ	NO
	El protocolo incluye:		X
	a) Descripción completa del producto objeto del estudio?		
	b) Parámetros controlados y métodos analíticos validados que demuestren la estabilidad del producto de acuerdo a las especificaciones establecidas?		
	c) Cantidades suficientes de muestras para cumplir con el programa?		
	d) Cronograma de los ensayos analíticos a realizar para cada producto?		
	e) Condiciones especiales de almacenamiento?		
	f) Un resumen y datos obtenidos incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio?		
200	Un número suficiente de lotes?		
201	Las fechas de caducidad y las condiciones de almacenamiento de los productos son establecidas basándose en los estudios de estabilidad?	X	
202	Existe un Sistema de seguimiento que los Productos comercializados que permita verificar el Plazo de validez establecido	X	

ANEXO 2
ANÁLISIS FINANCIERO

CÁLCULO DE RENTABILIDAD PROYECTADA						
	Año 0	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Ventas		6,763,540.00	7,743,576.95	8,865,621.25	10,150,249.76	11,621,020.95
Costo de los Bienes Vendidos		3,984,021.94	4,292,527.77	4,914,515.05	5,626,628.28	6,441,926.72
Utilidad Bruta	\$	2,779,518.06	3,451,049.17	3,951,106.20	4,523,621.48	5,179,094.24
Salarios		1,250,000.00	1,250,000.00	1,250,000.00	1,250,000.00	1,250,000.00
Prestaciones		375,000.00	375,000.00	375,000.00	375,000.00	375,000.00
Alquileres locales		120,000.00	120,000.00	120,000.00	120,000.00	120,000.00
Alquileres de maquinaria		500,000.00	500,000.00	500,000.00	500,000.00	500,000.00
Mantenimiento		202,906.20	232,307.31	265,968.64	304,507.49	348,630.63
Seguros		67,635.40	77,435.77	88,656.21	101,502.50	116,210.21
Agua, gas, electricidad		135,270.80	154,871.54	-	203,005.00	232,420.42
Comunicaciones		67,635.40	77,435.77	88,656.21	101,502.50	116,210.21
Utilies de oficina		67,635.40	77,435.77	88,656.21	101,502.50	116,210.21
Promoción y publicidad		135,270.80	154,871.54	177,312.42	203,005.00	232,420.42
Pasajes y viáticos		67,635.40	77,435.77	88,656.21	101,502.50	116,210.21
Transportes		67,635.40	77,435.77	88,656.21	101,502.50	116,210.21
Depreciación		56,000.00	56,000.00	56,000.00	56,000.00	56,000.00
Otros		67,635.40	77,435.77	88,656.21	101,502.50	116,210.21
Total gastos generales y administración	\$	3,180,260.20	3,307,665.00	3,453,530.76	3,620,532.47	3,695,522.51
Intereses pagados		165,794.68	139,810.32	108,742.95	71,598.24	-
Utilidad antes de Impuestos	\$	(566,536.82)	3,573.85	388,832.48	831,490.78	1,483,571.72
Impuestos		(175,626.41)	1,107.89	120,538.07	257,762.14	459,907.23
Utilidad Neta	\$	(390,910.41)	2,465.95	268,294.41	573,728.64	1,023,664.49
Más:						
Depreciación		56,000.00	56,000.00	56,000.00	56,000.00	56,000.00
Menos:						
Amortizaciones		-980,000	132,832.03	158,816.39	189,883.76	-
Inversión Inicial	\$	980,000.00				
Venta de Inversión al final del Periodo						
Flujo de Caja Neto	\$	-	(100,350.43)	134,410.66	402,700.17	1,079,664.49
Valor Presente Neto		\$838,269.88				
Tasa Interna de Retorno		37%				
Retorno Sobre la Inversión		30%				

ANEXO 3
CRONOGRAMA DE
IMPLEMENTACIÓN

