

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**PROPUESTA: PLAN PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE  
GESTIÓN DE CALIDAD, PARA EL DESARROLLO DE TABLETAS COMO  
PRODUCTO NUEVO EN UNA PLANTA FARMACÉUTICA, SEGÚN LA NORMA  
ISO 9001:2015.**

Nimsi Leví Chiquitó Chile

Maestría en Gestión de la Calidad con Especialización en Inocuidad de Alimentos

Guatemala, octubre de 2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**PROPUESTA: PLAN PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE  
GESTIÓN DE CALIDAD, PARA EL DESARROLLO DE TABLETAS COMO  
PRODUCTO NUEVO EN UNA PLANTA FARMACÉUTICA, SEGÚN LA NORMA  
ISO 9001:2015.**

Trabajo de graduación presentado por

Nimsi Leví Chiquitó Chile

Para optar al grado de Maestro en Artes

Maestría en Gestión de la Calidad con Especialización en Inocuidad de Alimentos

Guatemala, Octubre de 2018

JUNTA DIRECTIVA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	DECANO
MA. Elsa Julieta Salazar de Ariza	SECRETARIA
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	VOCAL I
Dr. Juan Franciso Pérez Sabino	VOCAL II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	VOCAL III
Br. Byron Enrique Pérez Díaz	VOCAL IV
Br. Pamela Carolina Ortega Jiménez	VOCAL V

CONSEJO ACEDÉMICO

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Rubén Dariel Velásquez Miranda, Ph.D.

María Ernestina Ardón Quezada, MSc.

Jorge Mario Gómez Castillo, MA.

Clara Aurora García González, MA.

Silvia María Morales Cabrera, MSc.

## **ACTO QUE DEDICO A**

### **Dios**

Por darme la sabiduría e inteligencia para poder llegar a alcanzar una meta con propósito.

### **Mi madre**

Antonia Leticia Chile Gil, por ser fuente de inspiración e incontables consejos que me ayudaron a salir adelante en la vida.

### **Mi Padre**

Rubén Chiquitó Solloy, por su incomparable paciencia, apoyo y estar siempre cuando lo necesité.

### **Hermanos**

Frisly Rubén Chiquitó Chile, Sheily Jannely Chile, por estar allí siempre apoyándome, dándome ánimos cuando lo necesitaba y alegrándose conmigo en mis triunfos.

## **AGRADECIMIENTOS A**

- Universidad de San Carlos de Guatemala** Por ser mi alma Mater.
- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia** Por brindarme durante este tiempo conocimientos que me permitieron formarme profesionalmente.
- Mis amigos de la facultad** Fernando Rosales, Raisa Vega, Andrea Cordero por el apoyo mutuo.
- Amigos** Mónica Marroquín, Gabriela García, Joana Estrada, Jaqueline López, Diana Hernández, Claudia Gómez, Jorge Chinchilla, Byron Anzueto y muchos más.
- Lic. Claudia Siguí** Por la orientación y apoyo que me brindo para la realización de esta tesis.

## RESUMEN EJECUTIVO

El presente trabajo tiene como objetivo proponer un plan para la gestión de Calidad de tabletas recubiertas en el área de investigación y desarrollo de una Farmacéutica basado en la Norma Internacional Sistemas de Gestión de Calidad ISO 9001:2015, mediante la realización de un diagrama de procesos, diseño de una lista maestra de la información documentada y elaboración de un manual de calidad.

El diagrama de procesos se realizó mediante la observación In situ de la interacción de equipos, materias primas y documentos existentes en el proceso en las instalaciones del área y analizar secuencialmente las interacciones de las actividades para comprender el contexto.

A través de toda la información documentada existente se procedió a elaborar la propuesta del manual de calidad tomando los procedimientos y registros actuales de la organización, estandarizados para cumplir con los requisitos; los documentos faltantes fueron elaborados para cumplir con los requisitos de la Norma Internacional. El alcance del sistema de gestión propuesto abarca el diseño de tabletas recubiertas dentro del área de investigación y desarrollo en planta; Se identificó que es necesario contar con 17 procedimientos y 24 registros como mínimo, vitales para evidenciar la eficacia del sistema de gestión.

En la tabla No. II se puede observar, que para poner en funcionamiento el plan del sistema de gestión de calidad propuesto, se debe contar con un mínimo de 36 semanas si no existen retrasos en alguna de las etapas de la metodología, mediante investigaciones preliminares deficientes y cambios en la identificación de los requisitos o aprobación de una nueva ley que entra en vigencia.

Dado que la etapa G de Implementación del sistema es la más extensa, ya que en esta etapa es donde se re-evalúa todos los documentos donde se da realimentación y capacitaciones a temas deficientes como se muestra en la grafica No. 6. En paralelo, se desarrolló el manual de calidad que evidencia y fundamenta la estructura del sistema de gestión y enlaza cada uno de los documentos existentes en el sistema.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. ANTECEDENTES .....	2
2.1. Calidad.....	2
2.1.1. Norma ISO .....	2
2.1.1.1. ISO 9001:2015 .....	2
2.1.2. Sistema.....	2
2.1.3. Sistema de gestión de calidad .....	2
2.1.4. Manual de calidad.....	3
2.1.5. Información documentada .....	3
2.2.1 Generalidades .....	5
2.1.2. Actividades de Investigación y Desarrollo.....	5
2.2.2.1 Formulaciones.....	5
2.2.2.2 Lotes piloto .....	5
2.2.2.3 Análisis Fisicoquímicos.....	6
2.2.2.4 Análisis de Disolución .....	6
2.2.2.5 Análisis de Cuantificación .....	6
2.2.2.6 Escalamiento de lotes piloto a industriales.....	6
2.2.3 Formas de determinación .....	6
2.2.3.1 Espectrofotometría UV .....	6
2.2.3.2 Cromatografía líquida de alta resolución (HLPC).....	7
2.2.3.3 Desarrollo de métodos HPLC .....	10
2.2.3.4 Tipos de mecanismos de separación .....	12
2.3.1 Tabletas Recubiertas .....	15
2.3.1.1 Recubrimiento no entérico .....	15
2.3.1.2 Recubrimiento entérico.....	15
2.3.2 Requerimientos de las tabletas.....	16
2.3.2.1 Exactitud de dosis .....	16
2.3.2.2 Homogeneidad de todos los componentes .....	16
2.3.2.3 Constancia de forma y peso .....	16
2.3.2.4 Tiempo de desintegración adecuado .....	16
2.3.3 Compresión de tabletas .....	16
2.3.4 Estudios de pre-formulación.....	17
2.3.5 Manufactura .....	21
2.3.5.1 Granulado .....	21
2.3.5.2 Tamizado .....	21
2.3.6 Los métodos para elaborar tabletas son por compresión.....	21
2.3.6.1 Compresión directa .....	21
2.3.6.2 Compresión seca.....	22
2.3.6.3 Compresión húmeda.....	22



2.3.7 Equipos y materiales .....	22
2.4 Normativas vigentes para la implementación de BPM en Guatemala.....	23
2.4.1 Informe 32 .....	23
2.4.2 RTCA de Buenas prácticas de manufactura para la Industria Farmacéutica .....	23
3. JUSTIFICACIÓN .....	24
4. OBJETIVOS .....	25
5. METODOLOGIA .....	26
6. RESULTADOS .....	28
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	112
8. CONCLUSIONES .....	114
9. RECOMENDACIONES .....	115
10. BIBLIOGRAFIA.....	116
11. ANEXOS.....	119

## 1. INTRODUCCIÓN

En Guatemala la industria farmacéutica es actualmente una de las áreas más competitivas, donde el área de investigación y desarrollo juega un papel importante para diseñar y producir medicamentos de calidad que cumplan las expectativas del cliente.

El propósito principal del presente estudio fue proponer un Sistema de Gestión de Calidad de la empresa Farmacéutica a la cual se analizó, a partir de la norma Internacional ISO 9001:2015 para mejorar el alcance en el mercado internacional, debido a la gran aceptación e importancia que tiene esta norma en el mundo. La implementación de dicho sistema radica en el cambio constante de mejora para la empresa, el aumento de la eficacia del proceso analizado y la fácil aceptación por parte de los clientes, debido a la confianza que genera en el cliente su implementación y cumplimiento; además, hace competitiva a la organización tanto a nivel nacional como internacional.

Una de las ventajas de dicha norma es que es fácilmente integrable a otros sistemas de gestión de Normas ISO, ya que cuenta con una estructura de alto nivel que es fácilmente acoplable con otros sistemas que quisieran ser implementados por la organización.

El alcance del sistema de gestión abarca el proceso de tabletas recubiertas del área de investigación y desarrollo en el proceso de elaboración de productos nuevos en planta.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1. Calidad**

La calidad es un conjunto de actividades de un producto o servicio que cumple un grado de requisitos específicos para satisfacer el cliente (ISO 9000, 2005).

#### **2.1.1. Norma ISO**

Las siglas en inglés: International Standard Organization ISO, identifica a la federación mundial de organismos nacionales de normalización que prepara normas internacionales a través de comités técnicos de ISO. Las organizaciones internacionales, públicas y privadas, en coordinación con ISO, también participan en ese trabajo.

##### **2.1.1.1. ISO 9001:2015**

Es una norma de sistemas de gestión de calidad reconocida a nivel mundial aplicable a cualquier organización, independientemente del tamaño y la ubicación geográfica, enfocada en procesos y en satisfacción del cliente, aplicable a los proveedores de servicio y los fabricantes. Proporciona la infraestructura, procedimientos, recursos necesarios para ayudar a la organización a controlar y mejorar su rendimiento, para producir productos de excelencia (LRQA , 2017).

#### **2.1.2. Sistema**

Conjunto de elementos mutuamente relacionados o que interactúan (ISO 9000, 2005).

#### **2.1.3. Sistema de gestión de calidad**

Sistema de gestión que dirige y controla una organización respecto a la calidad de un producto o servicio; es una decisión estratégica que puede ayudar a una

organización a mejorar su desempeño global y proporcionar una base sólida para las iniciativas de desarrollo sostenible (ISO 9000, 2005) (CEN, 2015).

#### **2.1.4. Manual de calidad**

El manual de calidad es un documento que establece los objetivos y los estándares de calidad de una organización; según el alcance establecido, detalla las políticas de la organización, explica el compromiso con la calidad y establece los procesos, actividades, registros y procedimientos. (AEA Business School, 2017).

#### **2.1.5. Información documentada**

La gestión de la información documentada de archivos regula las prácticas efectuadas tanto por los responsables de la gestión como por cualquier otra persona que cree o use documentos en el ejercicio de sus actividades (Comité Técnico ISO/TC 46, 2001), (Comité Técnico de Normalización No. 50, 1997).

Los documentos archivados contienen información que constituye un preciado recurso activo de la organización; esencial para las mismas y la sociedad, para proteger y preservar los documentos como certeza de los hechos.

Un manual, instructivo, procedimientos o información documentada de un sistema de gestión de calidad de una organización incluye:

- Política
- Alcance
- Responsabilidades y competencias
- Características del documento archivado
- Metodología o procedimiento
- Control de cambios
- Almacenamiento y manipulación
- Acceso

La metodología de DIRKS (Designing and Implementing Recordkeeping Systems), es de origen australiano, en apoyo al diseño e implementación de un sistema de gestión de documentos (Montserrat Garcia, Alonso, & M. Rosa, 2008). Esta metodología consta de ocho etapas que son las siguientes:

- a) Investigación preliminar
- b) Análisis de actividades de la organización
- c) Identificación de los requisitos
- d) Evaluación de los sistemas existentes
- e) Identificación de las estrategias
- f) Diseño de documentos
- g) Implementación de documentos
- h) Revisión

### **2.1.6 Historia de formas farmacéuticas**

A comienzos del siglo XX la industria farmacéutica comenzó a producir gran cantidad de medicamentos debido a la necesidad de contrarrestar las enfermedades que tienen mayor resistencia a nivel mundial, y desarrolla medicamentos en diversas formas farmacéuticas y presentaciones, con el fin de reducir formas de preparación de soluciones de ingesta. Sin embargo, algunas personas no pueden suministrarse alguna forma farmacéutica; por ejemplo, los niños que tienen un rechazo a medicamentos por las mismas características que ellos tienen. Por tal motivo, se comienza a desarrollar formas de medicamentos, fáciles de ingerir, la cuales disfrazan olores y colores del principio activo.

Desarrollar medicamentos sólidos a través de tabletas permitió un fácil suministro del principio activo, disminuye olores característicos y logra sabores y colores más agradables.

## **2.2 Área de Investigación y desarrollo**

### **2.2.1 Generalidades**

El área de investigación y desarrollo en una planta farmacéutica tiene la función de transformar la idea de un medicamento nuevo en una forma farmacéutica; establece fórmulas estables del medicamento de alto impacto competitivo en el mercado global.

### **2.1.2. Actividades de Investigación y Desarrollo**

El medicamento nuevo debe: definirse según las características fisicoquímicas y microbiológicas de los nuevos productos, desarrollar métodos analíticos exactos y precisos para la cuantificación de los principios activos y excipientes, evaluar cada formulación expuesta a diferentes condiciones de temperatura y humedad cumpliendo con las normas nacionales de Guatemala (RTCA) así como las internaciones, realizar los estudios de estabilidad basado en el reglamento técnico centroamericano de estabildades y guías internaciones más estrictas como USP, y BP (Medicamentos Innovadores, 2009).

Dentro de las actividades que realiza investigación y desarrollo están las siguientes:

#### **2.2.2.1 Formulaciones**

Son los estudios de la selección de excipientes y compuestos activos en la tableta para generar estabilidad en la misma y cumplir con las especificaciones requeridas.

#### **2.2.2.2 Lotes piloto**

Son lotes de fabricación en escala reducida, también conocida como escala semi-industrial, que permite controlar un amplio rango de variables, como temperatura, presión y otras.

### **2.2.2.3 Análisis Físicoquímicos**

Los análisis que se realizan a las tabletas consisten en: Dureza, Friabilidad, Resistencia Dinámica, Dimensiones.

### **2.2.2.4 Análisis de Disolución**

Son análisis que se realizan a las tabletas, donde se simula la disolución de la tableta dentro del organismo, según dónde este destinada la absorción; se utiliza un medio de disolución donde se sumergen las tabletas y con la ayuda de aparatos (Canastas o paletas) son disueltas, generalmente a temperatura de 37°C que es la temperatura humana. El tiempo de disolución, la velocidad y el tipo de medio va a depender del método escogido, según las propiedades del compuesto activo a analizar.

### **2.2.2.5 Análisis de Cuantificación**

Estos son realizados utilizando métodos y equipos para determinar la pureza de una determinada sustancia, comparada con una muestra estándar.

### **2.2.2.6 Escalamiento de lotes piloto a industriales**

Es la realización del primer lote industrial, donde se produce un lote más grande.

## **2.2.3 Formas de determinación**

### **2.2.3.1 Espectrofotometría UV**

La espectrofotometría se basa en el método de absorción de energía radiante absorbida por las moléculas de la muestra en función de longitudes de onda

específicas, que son básicamente los mismos para las zonas del espectro visible. Los componentes que componen este equipo son:

- a) Fuente de Radiación energética estable.
- b) Sistema Monocromador para separar de la radiación policromática bandas de longitudes de onda o longitudes de onda.
- c) Compartimiento de muestra de Referencia (Blanco)
- d) Detector de la energía transmitida
- e) Amplificador de corriente electrónica generada
- f) Sistema de medida: de escala digital o con registro gráfico (Pino Pérez , 1983).

### **2.2.3.2 Cromatografía líquida de alta resolución (HLPC)**

Es uno de los equipos más utilizados a nivel mundial debido a la versatilidad que posee la rapidez, con excelentes resultados al cubrir un rango amplio para analizar diferentes sustancias; por tal razón, se utiliza en los laboratorios de industrias farmacéuticas. Mediante HPLC se separan los componentes de una mezcla en base a la migración diferencial de los mismos en un sistema que consta de dos fases: fase móvil, que fluye continuamente en una determinada dirección y fase estacionaria, que permanece fija. (María Volonté Pablo Quiroa, 2013).

Las fases estacionarias eran de sílice gel o alúmina de poros heterogéneos, de aproximadamente de 10 $\mu$ m; se han desarrollado nuevos métodos de síntesis de las partículas esféricas de alta pureza, con un bajo contenido de trazas que pueden ser empacadas de forma homogénea para alcanzar una mejor eficiencia.



Figura 1: Cromatógrafo de líquidos de alta eficiencia HPLC



Fuente: Gary D., 2009

Un aparato de cromatografía líquida de alta eficiencia se compone de cuatro partes principales:

#### **2.3.2.1 Sistema de suministro de fase móvil**

Este sistema tiene una bomba para llegar a las altas presiones que se requiere y suele contener algún medio para producir un gradiente de elución, de un disolvente de diferentes polaridades, siempre que sean miscibles, o bien se puedan llenar con soluciones de pH diferente que se mezclan en el volumen amortiguador. En general, los solventes comunes son acetonitrilo o metanol con agua porque la solubilidad del aire en mezclas es menor que en la misma proporción de los disolventes puros (Gary D., 2009).

### **2.3.2.2 Sistema de inyección de muestra**

Un sistema habitual de inyección es el que se compone de un anillo de acero inoxidable con seis conexiones diferentes, una de las cuales va a la columna. Dentro del anillo hay un cono móvil de teflón que tiene tres segmentos abiertos y cada uno de ellos conecta un par de las conexiones externas. Se utiliza una válvula automática de muestreo en la que las muestras se toman de un muestreador automático y su operación no requiere mayor atención. La principal limitante de los inyectores de la válvula es que el tamaño de la muestra es fijo (Gary D., 2009).

### **2.3.2.3 Columna**

Son tramos de tubo de recto de acero inoxidable de varios diámetros y longitudes, los cuales dependen de la aplicación o función de la columna. Son empacadas con partículas de Sílice entre 5 a 10  $\mu\text{m}$ , y tienen un diámetro convencional de 12 a 25 cm. Entre la conexión de la tubería y la columna se coloca una guarda-columna o pre-columna con el fin de retener la basura (fragmentos de sellos de bomba, partículas en suspensión provenientes de la muestra) y también retienen compuestos muy fuertemente que de otra manera, quedarían atrapados en la columna analítica sin eluirse (Gary D., 2009).

### **2.3.2.4 Detector**

Los detectores que más se usan son refractómetros y detectores en la región ultravioleta (UV) a nano-gramos. El detector ultravioleta tiene mucho mejor selectividad alrededor de  $10^{-8}$  g/mL (0.1 ppm). No es sensible a la temperatura ambiente, cuesta relativamente poco y se puede usar con gradiente de elución; detecta gran cantidad de compuestos orgánicos, pero no se pueden usar disolventes que tengan absorción apreciable en el UV o con componentes de muestra que no absorban en el UV. Existen otro tipo de detectores tales como:

- Detectores de refractómetro diferencial (analizan ácido Ursodesoxicólico)
- Detectores de fluorescencia
- Detectores de serie de diodos
- Detectores amperométricos

### **2.2.3.3 Desarrollo de métodos HPLC**

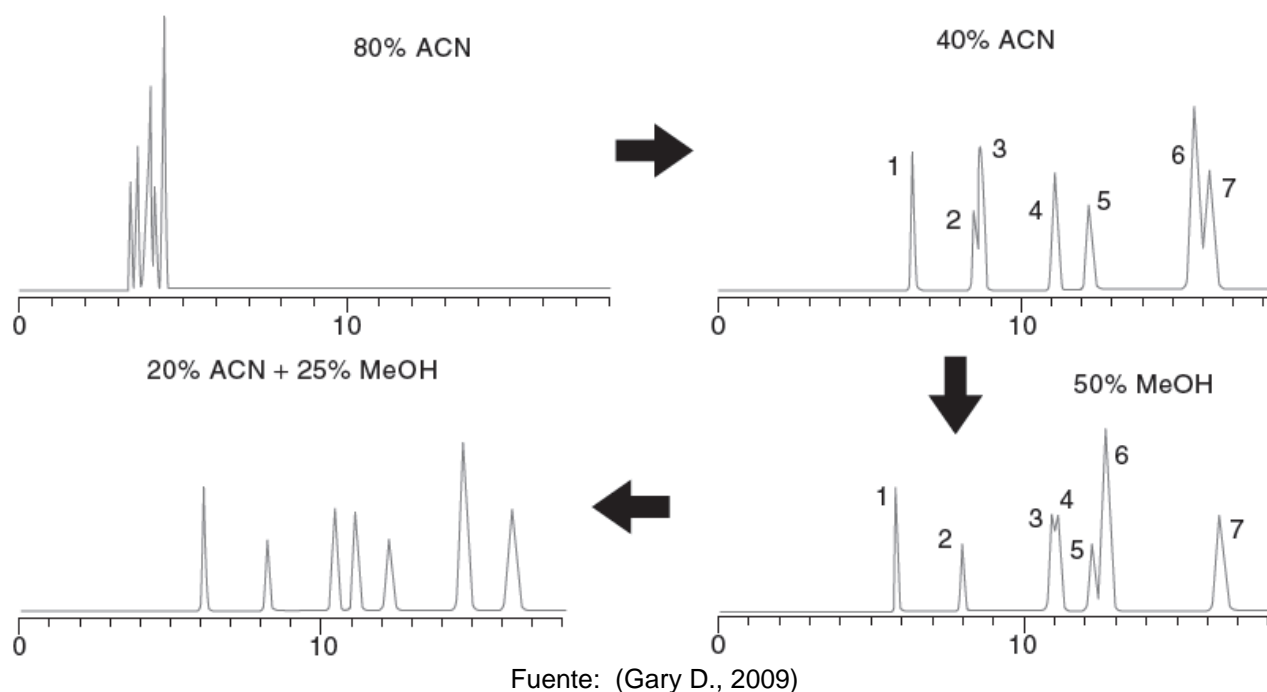
Para desarrollar un método analítico que no se encuentra en la bibliografía de las farmacopeas internacionales o métodos desarrollados por el proveedor que suministra las materias primas, se realiza una serie de análisis para desarrollar el método que permite gran separación de los picos de los analitos de interés sin que se interpongan las interferencias. Para ello, se determina cual es el analito de interés y se verifica las propiedades en las diferentes monografías internacionales.

#### **2.2.3.3.1 Selección del disolvente**

En la cromatografía de partición líquido-líquido se puede variar la fase móvil, con el fin de aumentar o disminuir la fuerza del disolvente, haciéndola más práctica de usar una fase y evitar el cambio de columnas.

En la mayoría de los casos no se puede separar eficientemente una serie de compuestos utilizando un disolvente puro por lo que deberá utilizarse una mezcla de dos o más disolventes, hasta obtener un porcentaje óptimo de cada uno de ellos. El factor de retención  $K$  (Término de polaridad) y el factor de selectividad  $\alpha$  (término de selectividad) permitirán que la resolución sea adecuada para muchos compuestos.

**Figura 3: Cambio de fases de un Cromatograma por HPLC**



### 2.2.3.3.2 Diferencias entre columnas

Los fabricantes de columnas proporcionan información como el número de platos teóricos, selectividad unificada, reproducibilidad, caída de presión y otros. No obstante, es importante tener conocimiento de todos estos datos, resultan de poca ayuda seleccionar una columna para un determinado análisis para desarrollar un método. Es importante determinar la polaridad del analito y la fase móvil para seleccionar un tipo de columna: Recubrimiento fenílico,  $CN^-$ , Compuestos de carbono PR-8 y PR-18.

### 2.2.3.3.3 Gradiente de elución

La cromatografía de líquidos con gradiente de elución es una de las formas más efectivas para separar varios analitos que tienen tiempos relativos de retención diferente. En la elución isocrática (con la misma polaridad) en general hay mala

resolución de máximos al iniciar el cromatograma y ensanchamiento de máximos con tiempos de retención más grandes. En la cromatografía de fase inversa el gradiente se consigue aumentando la fracción de disolvente orgánico modificador; por ejemplo: metanol.

#### **2.2.3.4 Tipos de mecanismos de separación**

Hay cinco métodos para realizar el análisis en HPLC, basados en diferentes mecanismos de separación de los componentes de la muestra:

##### **2.2.3.4.1 Cromatografía líquido-líquido**

El mecanismo de separación se basa en la distinta solubilidad que presenta una molécula de la muestra en la fase móvil y la fase estacionaria, ambas líquidas. Se utiliza para compuestos moderadamente polares, cuyo peso molecular (PM) sea inferior a 1500. El mayor inconveniente de esta técnica es la solubilidad de la fase estacionaria en la fase móvil y el deterioro de la columna. Una forma de resolver es saturando la fase móvil con la fase estacionaria por medio de una pre-columna que contenga un alto porcentaje de fase estacionaria.

##### **2.2.3.4.2 Cromatografía de fase químicamente unida o fase ligada**

Surgió como otra forma de evitar la solubilización de la fase estacionaria en la fase móvil, ya que utiliza materiales que contienen la fase estacionaria químicamente unida a la superficie de un soporte, generalmente partículas de sílice, a través de sus grupos funcionales. Estos pueden ser de naturaleza polar, como el grupo amino (-NH<sub>2</sub>) y el nitrilo (-CN) en el caso de la cromatografía de fase normal, o bien no polar como el grupo octilo (-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>), octadecilo (-C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>), fenilo (-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), en el caso de la cromatografía de fase reversa. El mecanismo de separación de esta técnica es complejo, con características similares a las de la cromatografía líquido-sólido.

#### **2.2.3.4.3 Cromatografía líquido-sólido**

Llamada también de Adsorción, su mecanismo se basa en la competencia que existe entre las moléculas de la muestra y las de la fase móvil o disolvente por ocupar los sitios activos en la superficie de un sólido polar, como es la sílica gel o la alúmina. Se aplica a moléculas de baja o media polaridad, de PM no mayor a 1000.

#### **2.2.3.4.4 Cromatografía de exclusión molecular**

Este tipo de cromatografía conocida también como cromatografía de permeación o de Filtración, efectúa la separación de acuerdo con el tamaño de las moléculas. Las columnas se rellenan de un gel, cuyos poros son de tamaño similar al tamaño de las moléculas de la muestra. Las moléculas pequeñas pueden penetrar dichos poros y quedan retenidas, en tanto que las grandes no lo hacen. El intervalo de PM de las muestras está entre 500 hasta varios millones. Las dos variantes que existen en cromatografía de exclusión son: la Cromatografía de permeación en gel y la Cromatografía de Filtración en gel. Esta emplea materiales blandos (extraños) incapaces de resistir presiones mayores de 60 Psi y es muy aplicada en el estudio de biopolímeros. En cambio, la cromatografía de permeación emplea materiales de relleno semi-rígidos (poliestirenos) o rígidos (sílica porosa, vidrio poroso) que pueden resistir presiones muy elevadas y es aplicada en estudios de polímeros sintéticos (poliolefinas, poliamidas). Aunque existen excepciones, la eficiencia de las columnas de cromatografía de exclusión es relativamente baja, por lo cual no es corriente en esta técnica obtener la separación de compuestos individuales, sino fracciones de un cierto intervalo de PM.

#### **2.2.3.4.5 Cromatografía de intercambio iónico**

Se basa en la competencia entre la fase móvil y la muestra iónica por los sitios ó grupos activos de una resina intercambiadora. Se aplica a compuestos de un intervalo de PM muy amplio; por ejemplo, péptidos y aminoácidos.

### **2.3 Tabletas**

Es una forma farmacéutica sólida, también conocida como comprimidos, que consisten en una mezcla de polvos sometidos a un proceso de compactación, al incrementar la densidad del polvo por el desplazamiento del aire, moldeado de distintas formas. (Lara Elena Casaus, 2014) (Paho, 2008) (FDA, Food & drugs administration, 1997).

Las tabletas se configuran mediante la utilización de punzones de acero que compactan polvos y granulados producidos en una amplia variedad de tamaños, formas e impresiones de acuerdo al tipo de punzón.

Además del componente activo y terapéutico, las tabletas contienen materiales que se conocen como aditivos o excipientes. En ocasiones, las tabletas contienen gran cantidad de excipientes o uno solo según las características físicas y galénicas que se le quiera dar a la tableta. También un excipiente puede contribuir al cumplimiento de diferentes funciones, que dependen de la concentración en el momento de la incorporación la variedad elegida o la manipulación previa a la que son sometidos (FQUIM, Facultad de Química) (FQUIM, Facultad de Química).

La selección de excipientes va a depender de las propiedades que se quiera dar a las tabletas. Algunas de las categorías funcionales de uso común en la formulación de productos farmacéuticos son: Acidificantes, alcalinizantes, agentes amortiguadores, antiglutinantes, antiespumantes, complejantes, edulcorantes, emulsificantes, solubilizante, espesantes, hidrofóbicos, humectantes, quelantes, agente de recubrimiento, secuestrante, agente de suspensión, viscosantes, colorantes,

conservantes antimicrobianos, desecantes, desintegrantes y otros. (USP, 2007), (British Pharmacopoeia, 2009).

### **2.3.1 Tabletas Recubiertas**

Son tabletas cubiertas por una película polimérica de diversas sustancias: Azúcares polímeros, ceras, plastificantes, colorantes, entre otros, no modifican su fórmula original y no incrementan el peso de la tableta. O bien, pueden estar cubiertas por varias capas de preparación compuesta.

El recubrimiento de la tableta se realiza con el fin de mejorar la estabilidad: humedad, oxígeno, dióxido de carbono, contra la luz y otros. Enmascarar sabores o colores desagradables a la vista, mejorar la biodisponibilidad del fármaco, fácil ingestión del producto por el paciente, fácil de manipulación del producto en línea de envasado, proveer protección física y química del fármaco, reducir la irritación gastrointestinal, controlar el tiempo de desintegración y otros. (FDA, U.S. Food & Drug Administration ) (ISPE) (ICH) (ISO 15378:2011)

#### **2.3.1.1 Recubrimiento no entérico**

Es usado cuando los compuestos activos son solubles en pHs ácidos por ejemplo: Celulosa, PVP, acrilatos y PEG de alto peso molecular.

#### **2.3.1.2 Recubrimiento entérico**

Es utilizado cuando se desea que la tableta tenga una resistencia en los fluidos gástricos y será absorbido en el cuerpo por el intestino, evitar una degradación, proteger el estómago; los recubrimientos comunes son: acetofalato de celulosa y de acrílicos.



## **2.3.2 Requerimientos de las tabletas**

### **2.3.2.1 Exactitud de dosis**

Es importante que la cantidad declarada del medicamento fabricado corresponda a la dosificación exacta, considerando un rango de aceptabilidad.

### **2.3.2.2 Homogeneidad de todos los componentes**

Cada uno de los componentes activos de la tableta debe ser de carácter homogéneo, en diferentes puntos del lote que se fabrica.

### **2.3.2.3 Constancia de forma y peso**

Las dimensiones de las tabletas deben ser homogéneas en cuanto a forma, peso, dureza, aspecto físico y color.

### **2.3.2.4 Tiempo de desintegración adecuado**

La resistencia a la abrasión de cada tableta debe ser homogénea para cada punto de muestreo de los lotes de fabricación

## **2.3.3 Compresión de tabletas**

Consiste en comprimir directamente, a partir del material o polvo, sin modificar la índole física de éste, lo cual debe dar como resultado un comprimido firme que cumple con especificaciones, según el tipo de punzón. Para lograr la compresión directa de una mezcla de sustancias sin tratamiento previo especial, se deben cumplir propiedades de flujo, deslizamiento y compactabilidad (Breña Figueroa, Diseño y desarrollo de una formulación para gemfibrozilo 600mg tableta recubierta [Tesis de pregrado], 2005).

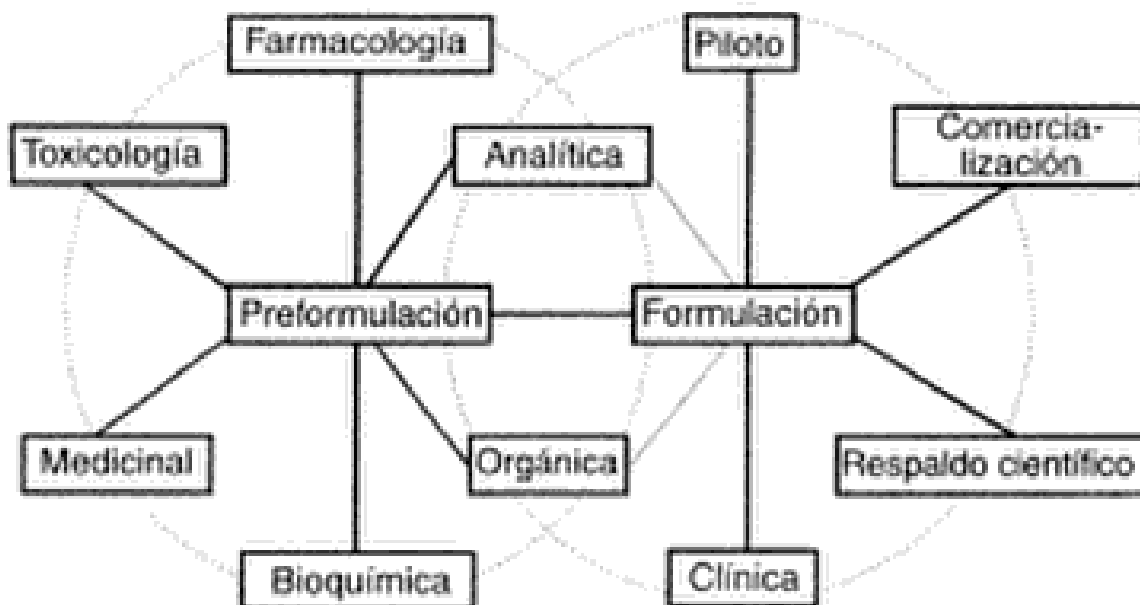
Para ello, es importante controlar el pesaje de cada uno de los excipientes, el tamizado y la molienda para tener una granulometría homogénea con el fin de garantizar la exactitud de las dosis en cada uno de los puntos de la mezcla final.

#### **2.3.4 Estudios de pre-formulación**

El desarrollo de un producto farmacéutico comienza por la concepción y el desarrollo de la idea, para pasar al desarrollo racional de una forma farmacéutica investigando las propiedades fisicoquímicas y bio-farmacéuticas del principio activo de interés sólo o combinado con excipientes, con el objetivo de generar información útil para la formulación en el desarrollo (Raymond, Sheskey, & Wellwe, 2003).

La selección de excipientes va a depender de las propiedades que se le quiera dar a la tableta y para ello se debe de conocer cuáles son los nombres comunes de los excipientes, número CAS, fórmula empírica, peso molecular, estructura de la fórmula, categoría funcional, especificaciones farmacéuticas, estabilidad y condiciones de almacenamiento (Raymond, Sheskey, & Wellwe, 2003), así como las propiedades del componente activo (Maryadele, 2013).

Para la pre-formulación las características físicas se deberán enfocar en la toma de decisiones que equilibren las propiedades de disolución del estado sólido con la consistencia material en condiciones de fabricación y almacenamiento. En cuanto al aumento de la solubilidad que puede obtenerse a menudo con clorhidrato y sales sódicas es posible que haya que balancearlo con una posible inestabilidad física o química, debida a la humedad y el calor. Estas sales son atractivas debido a que su síntesis es simple y son relativamente no tóxicas. El proceso de selección de la sal debe basarse en las mejores propiedades que acompañen la disolución, estabilidad física y química, toxicología, formulaciones con buena imagen, fabricación en gran escala y almacenamiento del producto. (Remington, 2003).

**Diagrama 2: Desarrollo de productos**

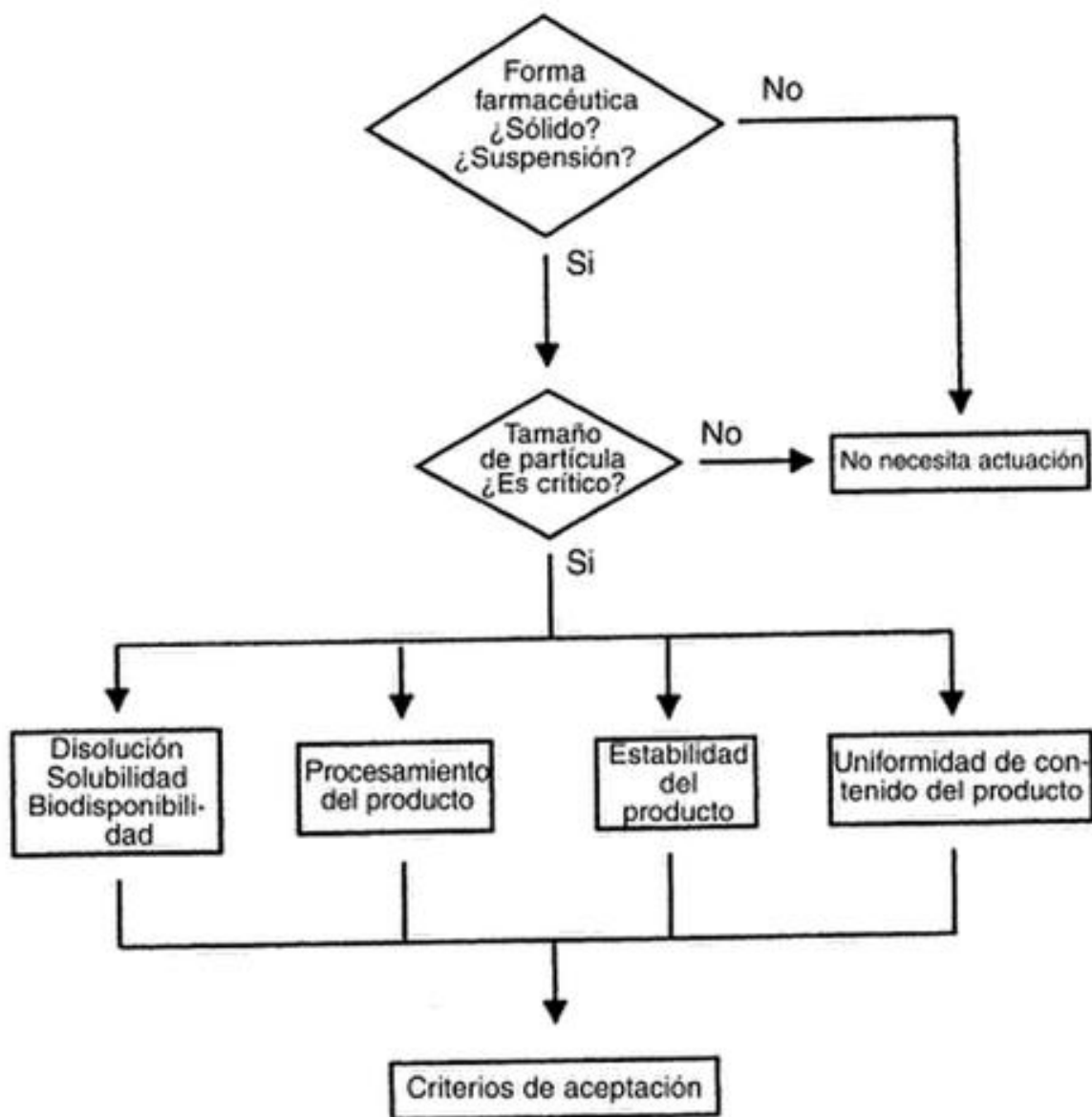
Fuente: Remington, 2003

El proceso de selección de sales no puede continuar hasta que se seleccionen los estudios de toxicidad y biodisponibilidad. Para seleccionar candidatos de sales generalmente se utiliza una técnica progresiva de tres escalones tras la selección de parámetros críticos (Remington, 2003).

Los cambios de estado sólido puedan influir con las variaciones del contenido de humedad, pH y temperatura. El agua es uno de los factores más importantes porque que influye sobre la estabilidad del estado sólido.

El sólido es un estado complejo de la materia, debido a que las fuerzas intermoleculares pueden acomodar las moléculas con distintas propiedades físicas.

**Diagrama 3: Árbol de decisión para el tamaño de distribución de un activo**

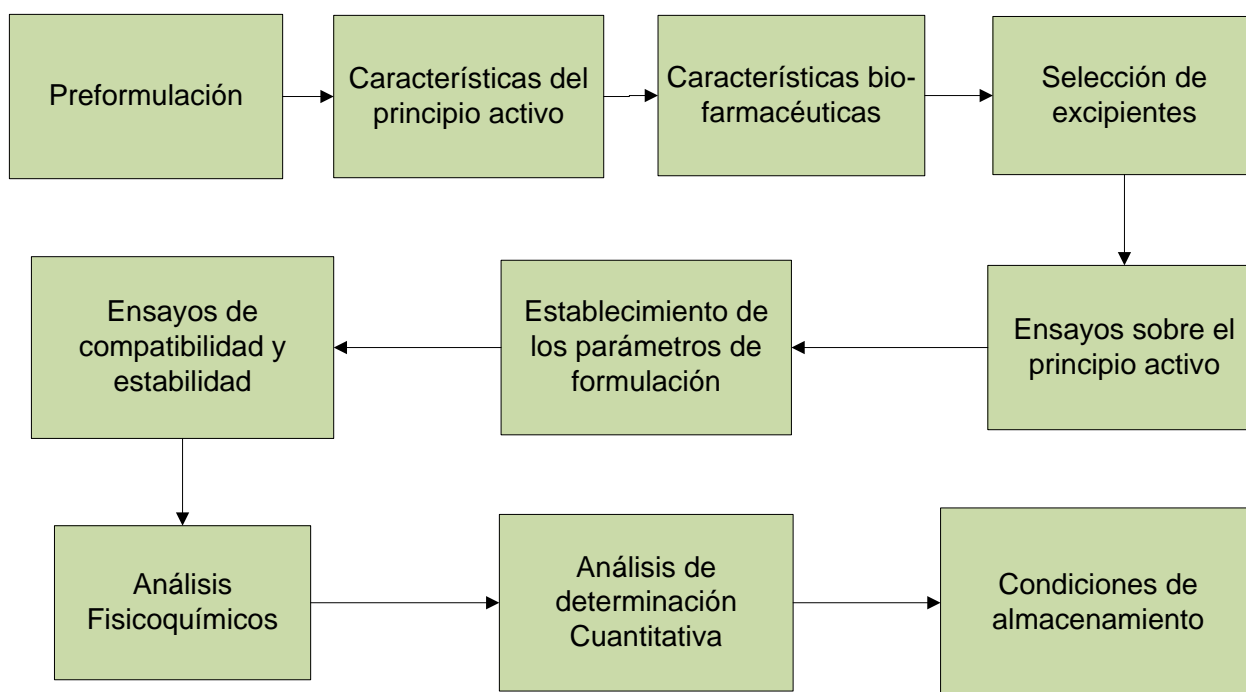


Fuente: Remington, 2003

Posteriormente se realizan ensayos sobre el principio activo solo o con excipientes para determinar la estabilidad de la molécula en diversas condiciones, por lo que se realizan ensayos de compatibilidad y estabilidad. Posteriormente, se establecen los parámetros para la formulación y la selección de excipientes. (Mireira, 2010) (Geocities) (Corral Aragón, 2013) (Gennaro, 2003).

La liberación del activo se da con receptores de membrana parcialmente regulada por la compleja matriz lípida. Atraviesan la membrana, la difusión lateral realiza un mecanismo rápido de difusión superficial que permite la llegada a los receptores integrales de membrana. Los grupos funcionales presentes en la molécula, que posibilitan el ingreso del compuesto activo dentro de la membrana, permiten explicar su acción más superficial o más profunda en el nivel de las proteínas. Integrales de la membrana.

#### Diagrama 4: Análisis de pre-formulación



Fuente: Elaboración Propia

Después de haber realizado un análisis cualitativo y enlistado cada uno de los excipientes y componentes activos, se procede a realizar la formulación de la tableta para determinar los distintos porcentajes de las sustancias, en función del peso promedio de la tableta; se toma en cuenta la película de colorantes si es una tableta recubierta (Agencia Española de medicamentos y productos Sanitarios, 2017).

## **2.3.5 Manufactura**

### **2.3.5.1 Granulado**

Los granulados son mezclas preparadas de componentes activos y excipientes compuestas por partículas sólidas y secas, altamente resistente a la compactación, que permiten la manipulación de cada uno de los principios activos con o sin excipientes. Adicionalmente, pueden agregarse colorantes permitidos por las normativas o leyes del país.

### **2.3.5.2 Tamizado**

Es un proceso físico para separar u homogenizar las partículas a un tamaño definido; permite que las partículas de menor tamaño a las mallas pasen por los poros del tamiz y las partículas de mayor tamaño queden retenidas en la superficie.

## **2.3.6 Los métodos para elaborar tabletas son por compresión**

La compresión es un proceso en el cual se busca dar forma estable a los granulados; mediante el proceso de compactación se permite mayor contacto de las fuerzas intermoleculares de las partículas. Existen tres procesos de compactación o tableteo que son los siguientes:

### **2.3.6.1 Compresión directa**

Es un método simple y económico para la fabricación de comprimidos o tabletas porque no requiere demasiados pasos para desarrollar una tableta. Consiste en comprimir directamente la mezcla del fármaco y excipientes, los cuales son sustancias que permiten fluidez y aumentan la cohesión para dar forma a la tableta (Colorcon, 2015).

### **2.3.6.2 Compresión seca**

También conocida como pre-compresión o doble compresión, donde los compuestos activos y excipientes deben ser sustancias estables al calor (Termosensibles) o a la humedad. Además, este proceso mejora el tiempo de desintegración y la solubilidad, cuando se trata de sustancias químicas anhídras solubles que tienden a endurecerse si se humedecen. Consiste en compactar una mezcla de polvos para generar lingotes que, posteriormente serán triturados y tamizados, con el fin de generar un granulo muy uniforme, al cual se le adiciona lubricante y desintegrante para compresión final.

### **2.3.6.3 Compresión húmeda**

Es un método donde se usa una solución aglutinante; estable al calor y la humedad, para humectar la mezcla de polvos; esto, proporciona cohesividad a los componentes de la formulación. Esa masa húmeda, se pasa a través de una malla para obtener un granulado húmedo que debe ser homogéneo en el tamaño, para ser secado en un horno y tamizar nuevamente. Finalmente se mezcla con el lubricante y se comprime en la maquina tableteadora.

### **2.3.7 Equipos y materiales**

Para la manufactura de tabletas recubiertas en una planta farmacéutica se requiere equipo como los siguientes:

- Tableteadora
- Tanque mezclador
- Secadora
- Tamiz
- Balanza
- Molino
- Punzones
- Blisteadora

## **2.4 Normativas vigentes para la implementación de BPM en Guatemala**

### **2.4.1 Informe 32**

El comité de expertos de la Organización Mundial de Salud se reunió en Ginebra del 10 al 15 de diciembre de 1990 con el fin de redactar especificaciones acerca de las preparaciones farmacéuticas; contó con una conferencia de expertos sobre el uso racional de medicamentos, enfocado a garantizar la calidad y al mismo tiempo, mantener procedimientos rigurosos para adaptarse a las necesidades y circunstancias económicas de los países en desarrollo. Mediante un procedimiento administrativo sencillo permite a los países importadores obtener información acerca de la situación de registro de un producto en su país de origen.

El informe 32 dispone de las prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos, medidas de control de calidad, procedimientos de saneamiento e higiene, validación, control de quejas, retiro de producto, producción y análisis por contrato, Instalaciones y equipo de la organización que elabora productos farmacéuticos (OMS, 1992).

### **2.4.2 RTCA de Buenas prácticas de manufactura para la Industria Farmacéutica**

El reglamento técnico centroamericano de buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica está formada por un Comité Técnico de Normalización a través de los Entes de Normalización de los miembros de cada estado que Integran la Región Centroamericana. En este reglamento se presentan los principios y directrices de las Buenas prácticas de Manufactura que regulan todos los principios involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos, a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos (RTCA, 2007).



### **3. JUSTIFICACIÓN**

El área de Investigación y desarrollo constituye una de las áreas fundamentales dentro de una planta farmacéutica; allí se diseñan, formulan y crean productos farmacéuticos que permiten a una organización ubicarse adelante de sus competidores.

La razón por la cual se realiza dicha propuesta del plan del sistema de Gestión para la línea de tabletas recubiertas en el área de Investigación y desarrollo, es demostrar la conformidad con los requisitos que son establecidos a través de un análisis de oportunidades de mejora de la organización, de los procedimientos de fabricación actuales, abordar riesgos y oportunidades y alinear los documentos que se tienen actualmente con la estructura de la Norma Internacional del sistema de gestión de calidad ISO 9001:2015. Se excluye la parte realizada por el área de mercadeo, estabilidad y validación del producto, enfocada únicamente en el desarrollo de la línea de tabletas del producto farmacéutico en planta.

La intención de presentar la propuesta de un plan del sistema de gestión es abordar las diferentes etapas que conllevan la implementación del plan a través de las actividades que deben realizarse en el proceso, con el fin de involucrar a todo el personal, jefe de investigación y desarrollo, dirección o coordinación efectiva, área de producción para garantizar que se manufacturen productos de forma eficaz.

## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Elaborar un plan para la implementación de un sistema de Gestión de Calidad en el desarrollo de tabletas recubiertas, como producto nuevo, en una Planta Farmacéutica, según la norma de sistemas de gestión ISO 9001:2015.

### **Objetivos Específicos**

1. Documentar el proceso de desarrollo de tabletas mediante un diagrama de proceso.
2. Elaborar una lista maestra de todos los documentos relacionados al desarrollo de tabletas recubiertas.
3. Elaborar un manual de calidad para el proceso de desarrollo de tabletas recubiertas en el área de Investigación de Desarrollo.

## **5. METODOLOGIA**

La metodología que se utilizó para la propuesta del plan de gestión de calidad para el desarrollo de tabletas en el área de investigación y desarrollo de una industria farmacéutica en Guatemala se basa en la metodología de Drinks conformada hasta la etapa F, centrada en la propuesta de planificación de un sistema de gestión de calidad.

### **Etapa A: Investigación Preliminar**

Consistió en identificar y comprender el contexto de las actividades que realiza investigación y desarrollo en la organización, para proponer un sistema, con el fin de identificar los factores que influyen en la necesidad para crear y mantener documentos.

### **Etapa B: Análisis de las actividades del área de Investigación y desarrollo**

Se examinaron cómo interactúan los documentos con los procesos y las actividades de la empresa, identificando y analizando la secuencia de los procesos y actividades del área de investigación y desarrollo. Para ello se realizó un diagrama de procesos de cómo el área de investigación y desarrollo fabrica tabletas recubiertas dentro del área.

### **Etapa C: Identificación de los requisitos**

Se analizaron los requisitos que se deben de cumplir para desarrollar tabletas que evidencien la eficacia en el área de investigación y desarrollo. Estos requisitos se identificaron mediante un análisis sistemático de la necesidad de producir tabletas en la organización, las obligaciones legales (RTCA de Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica, Informe 32) y normativas (ISO 9001:2015, USP y BP).

También se identificaron las partes interesadas internas, como: Dirección y personal; como externas: Clientes, Proveedores, Accionistas.

#### **Etapa D: Evaluación de los sistemas existentes**

Paralelamente a las etapas A, B y C se analizaron las directrices y parámetros de documentación del informe 32 con el fin de alinear los documentos existentes con el sistema de gestión de calidad basado en la norma ISO 9001:2015.

#### **Etapa E: Identificación de las estrategias**

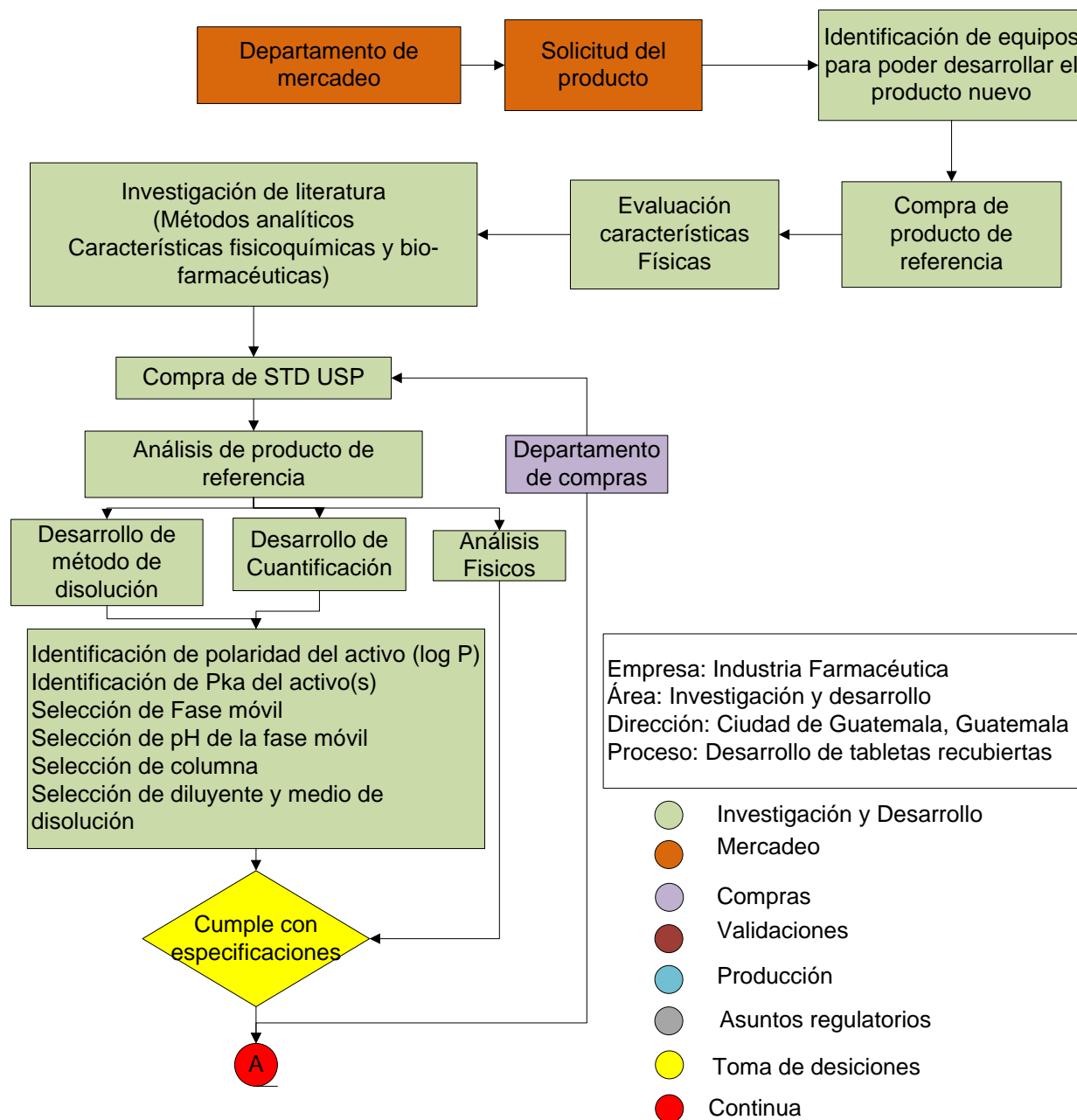
Se generó la política de calidad del sistema de Gestión para investigación y desarrollo; se identificó el alcance del sistema, exclusiones del sistema, asignación de responsabilidades y competencias, elaboración de procedimientos, registros e información documentada relacionada.

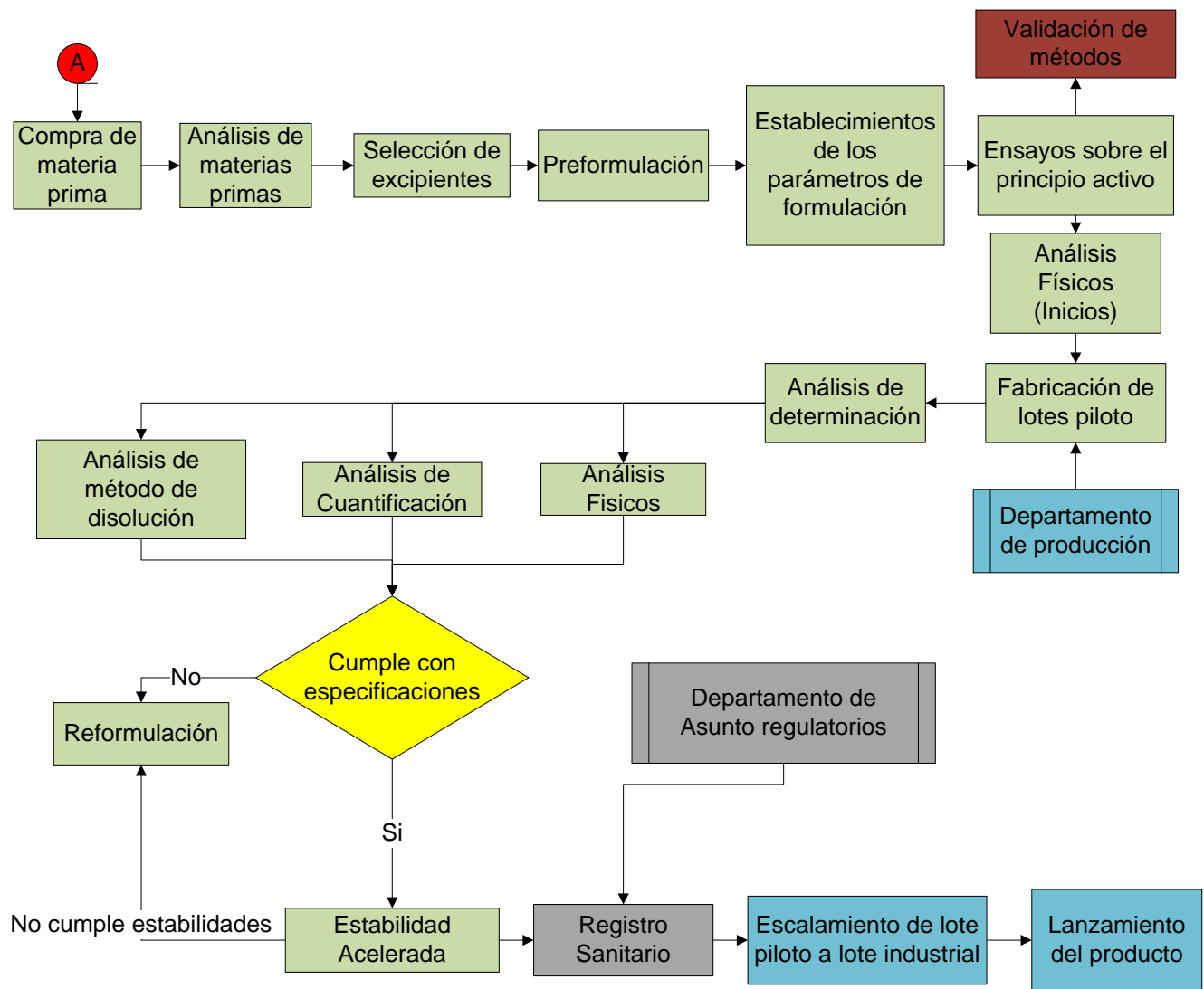
#### **Etapa F: Diseño del sistema de gestión**

Por último, se estructuró de un manual de calidad basado en la norma ISO 9,001:2015, que detalla el funcionamiento del sistema de Gestión de calidad, en el cual se establecieron parámetros de las revisiones del sistema de gestión y la forma de evaluación del sistema de gestión de calidad para verificar el desempeño.

## 6. RESULTADOS

1. Diagrama No. 5: Proceso de tabletas recubiertas dentro del área de investigación y desarrollo.





Fuente: Elaboración propia

**2. Tabla No. 1: Lista maestra de documentación del SGC**

Lista maestra de información documentada						
				Código	Reg-In-013	
Código	Nombre	Físico	Digital	Responsable	Elaborado	Revisado
Pr-In-001	Revisión por la dirección					
Pr-In-002	Procedimiento de política de calidad					
Pr-In-003	Procedimiento de información documentada					
Pr-In-004	Trazabilidad de productos nuevos					
Pr-In-005	Producto no conforme					
Pr-In-006	Auditorías Internas					
Pr-In-007	Procedimiento de operación de disolutor SOTAX AT 7					
Pr-In-008	Procedimiento de operación de HPLC I-02					
Pr-In-009	Procedimiento de especificaciones de producto					
Pr-In-010	Procedimiento de análisis microbiológico de materias primas					
Pr-In-011	Procedimiento para desarrollo de productos nuevos					
Pr-In-012	Acción de riesgos y oportunidades					
Pr-In-013	Procedimiento de acciones correctivas y preventivas					
Pr-In-014	Registro de acciones correctivas y preventivas					
Pr-In-015	Planificación de productos nuevos					
Pr-In-016	Procedimiento de evaluación de proveedores					
Pr-In-017	Procedimiento de satisfacción del cliente					
Reg-In-01	Perfil de puesto de Asistente de Investigación y desarrollo					
Reg-In-02	Programa de auditoria					
Reg-In-03	Plan de auditoria					

Código	Nombre	Físico	Digital	Responsable	Elaborado	Revisado
Reg-In-01	Perfil de puesto de Asistente de Investigación y desarrollo					
Reg-In-02	Programa de auditoria					
Reg-In-03	Plan de auditoria					
Reg-In-04	Perfil de puesto de un auditor					
Reg-In-05	Lista de verificación de auditoría interna					
Reg-In-06	Lista de verificación de edificios e instalaciones					
Reg-In-07	Hallazgos de auditoria					
Reg-In-08	Formato de diseño de producto					
Reg-In-09	Hoja de Desarrollo					
Reg-In-10	Hoja maestra de formula					
Reg-In-11	Hoja de mantenimiento de equipos					
Reg-In-12	Control de uso del disolutor					
Reg-In-13	Lista maestra de información documentada					
Reg-In-14	Ficha de calificación de los proveedores					
Reg-In-15	Formato de métodos analíticos					
Reg-In-16	Formato de análisis de producto terminado					
Reg-In-17	Formato de análisis de materia prima					
Reg-In-18	Perfil de puesto de Asistente de documentación de Investigación y desarrollo					
Reg-In-19	Perfil de puesto de Jefe de Investigación y desarrollo					
Reg-In-20	Acción de riesgos y oportunidades					
Reg-In-21	Acciones correctivas y preventivas					



Código	Nombre	Físico	Digital	Responsable	Elaborado	Revisado
Reg-In-22	Planificación de productos nuevos					
Reg-In-23	Producto no conforme					
Reg-In-24	Revisión por la dirección					

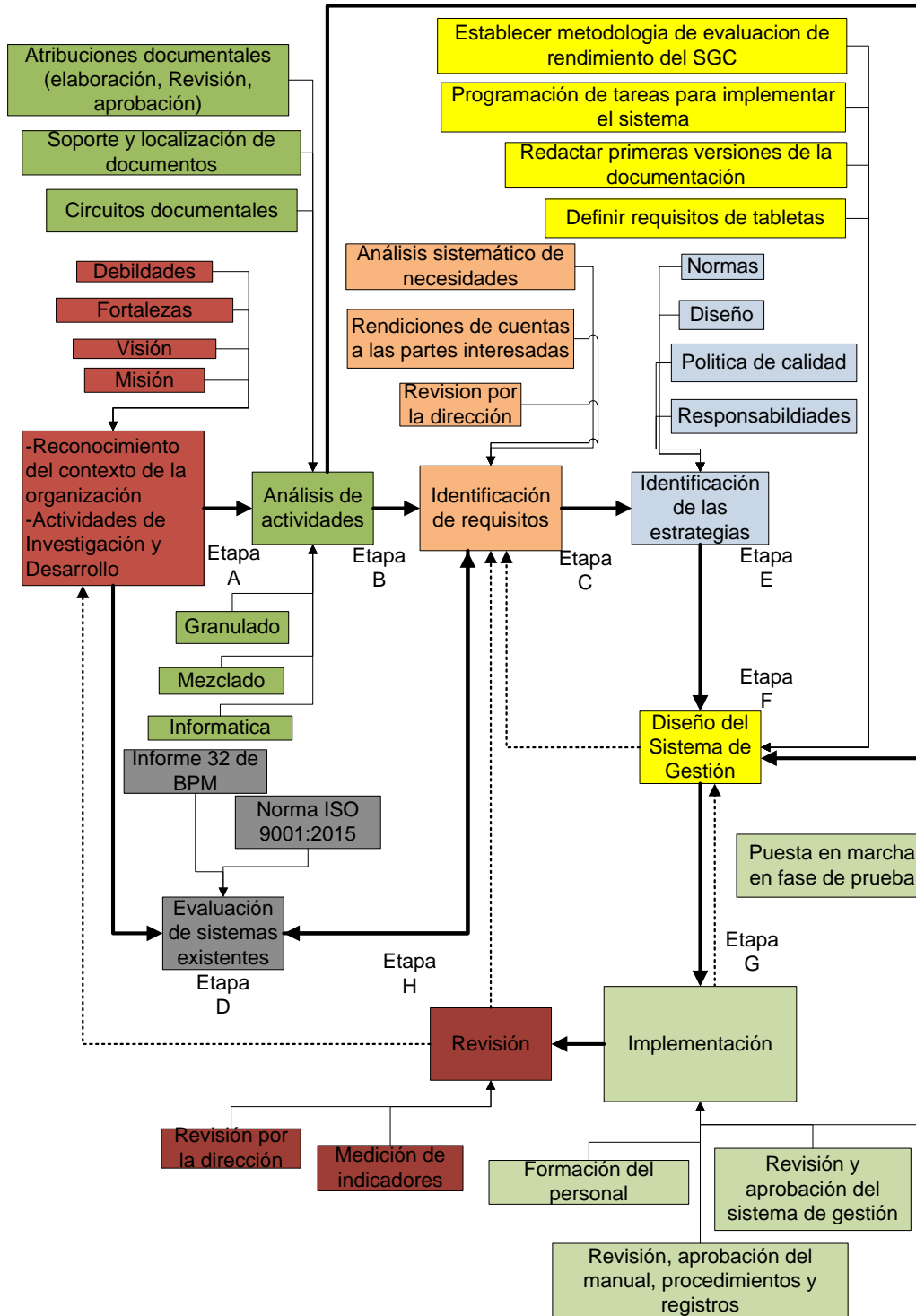
Elaborado por:
----------------

Revisado por:
---------------

Autorizado por:
-----------------

Fecha de aprobación:
----------------------

3. Diagrama No. 6: Plan de implementación del SCG para “Industria Farmacéutica”



Fuente: Elaboración Propia

4. *Tabla No. II: Cronograma del Plan del Sistema de Gestión de “Industria Farmacéutica”*

Punto de norma	Estatus de documentación	Etapa	Actividades o procesos	Responsable de implementación	Tiempo
	Realizado	A	Matriz de evaluación (FODA)	Jefe de ID	1 semana
	Analizado		Misión, Visión de la organización	Jefe de ID	
4.3	Realizado		Alcance del sistema de Gestión	Jefe de ID	
4.1	Analizado	B	Soporte y localización de documentos	Jefe de ID	1 semana
4.1	Analizado		Secuencia de los documentos	Jefe de ID	
7.1.3.	Analizado		Equipos que se utilizan	Jefe de ID	
7.1.6	Analizado		Secuencia de uso de equipos	Jefe de ID	
	Integrado		Control de documentos	Jefe de ID	
	Realizado		Diagrama del proceso de tabletas recubiertas	Jefe de ID	
8.2	Analizado	C	Identificación de requisitos	Jefe de ID	1 semana
4.1	Analizado		Análisis sistemático de necesidades	Jefe de ID	1 semana
4.1	Analizado		Cumplimiento con normativas legales	Jefe de ID	
4.2	Realizado		Rendición de cuentas de las partes interesadas	Jefe de ID	
9.3	Integrado		Revisión por la dirección	Jefe de ID	
	Analizado	D	Análisis de gestión de documentos de Informe 32	Jefe de ID	
	Integrado		Alineación de requisitos faltantes con ISO 9001:2015	Jefe de ID	1 semana
	Integrado		Incorporación de documentos	Jefe de ID	1 semana
	Integrado		Protección de la integridad de los documentos	Jefe de ID	
5.2.1.	Realizado	E	Determinación de la política de calidad	Jefe de ID	1 semana
	Realizado		Normas de buenas prácticas de gestión	Jefe de ID	
	Realizado		Objetivos del sistema de gestión	Jefe de ID	
	Realizado		Asignación de responsabilidades y competencias	Jefe de ID	

	Realizado		Integración de gestión de documentos en los procesos	Jefe de ID	1 semana		
4.4.1	Realizado	F	Indicadores del SGC	Jefe de ID	1 semana		
5.3	Realizado		Organigrama del Sistema de Gestión	Jefe de ID			
	Realizado		Calendario de conservación del sistema	Jefe de ID			
	Realizado		Tabla de acceso y seguridad de la información	Jefe de ID			
	Realizado		Redactar las primeras versiones del SGC	Jefe de ID		5 semanas	
	Realizado		Elaboración de calendario en el que se programan las tareas previstas para imprimir el sistema	Jefe de ID			
9.2.2.	Realizado		Programa de Auditorías internas	Jefe de ID			
9.2.2.	Realizado		Planificación del plan auditorías internas	Jefe de ID		1 semana	
	Por realizar		G	Puesta en marcha en fase de prueba		Jefe de ID	15 semanas
	Por realizar			Capacitación del personal en temas deficientes		Jefe de ID	
7.4	Por realizar	Publicación del manual de calidad, procedimientos y registros		Jefe de ID			
	Por realizar	Reorganización de la documentación resultante		Jefe de ID			
	Por realizar	Capacitación del equipo auditor		Jefe de ID			
	Por realizar	Auditorías internas		Jefe de ID	1 semana		
	Por realizar	H	Satisfacción del cliente	Jefe de ID	1 semana		
9.3.3.	Por realizar		Entrega de informa de auditoría interna a la dirección	Jefe de ID			
10.2.1	Por realizar		Acciones correctivas	Jefe de ID			
	Por realizar					1 semana	
	Por realizar					1 semana	
			Total		36 semanas		

Fuente: Elaboración Propia

## 5. Manual de calidad presentado a continuación.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> Tabletas Recubiertas	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**MANUAL DE LA**

**CALIDAD DE**

**INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO**

ISO 9001:2015

**TABLETAS**

**RECUBIERTAS**



<b>LOGO</b>	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

## ÍNDICE

1.	ALCANCE Y EXCLUSIONES.....	4
1.1.	Alcance.....	4
1.2.	Exclusiones.....	4
2.	POLÍTICA DE CALIDAD.....	4
4.	DEFINICIONES.....	5
5.	RELACIONES EXTERNAS E INTERNAS.....	6
5.1.	Externas (4.1. ISO 9001:2015).....	6
5.2.	Internos (4.1. ISO 9001:2015).....	7
5.3.	Valores.....	7
5.4.	Desempeño de la organización.....	7
6.	REQUISITOS DE LAS PARTES INTERESADAS.....	7
7.	INDICADORES.....	8
8.	SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD Y SUS PROCESOS.....	9
9.	ROLES Y RESPONSABILIDADES EN LA ORGANIZACIÓN.....	14
10.	PLANIFICACIÓN.....	14
10.1.	ACCIONES PARA ABORDAR RIESGOS Y OPORTUNIDADES.....	14
10.2.	PLANIFICACIÓN DE CAMBIOS.....	15
11.	PERSONAL.....	15
12.	TRAZABILIDAD.....	15
13.	IN FORMACIÓN DOCUMENTADA.....	16
14.	DISEÑO Y DESARROLLO.....	17
14.1.	Planificación y control operacional.....	17
14.2.	Los requisitos para los productos y servicios.....	17
14.3.	Información de proveedores externos.....	18
15.	EVALUACIÓN DE DESEMPEÑO.....	19
15.1.	Satisfacción del cliente.....	19
15.2.	Auditorías Internas.....	20
16.	MEJORA.....	20

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

## 1. ALCANCE Y EXCLUSIONES.

### 1.1. Alcance

El sistema de gestión de calidad propuesto para la organización INDUSTRIA FARMACÉUTICA abarca el diseño de tabletas recubiertas dentro del área de investigación y desarrollo en planta (4.3 ISO 9001:2015).

### 1.2. Exclusiones

En las actividades actuales del sistema de Gestión de Calidad de INDUSTRIA FARMACÉUTICA no se incluye el punto 8.3.4.d y e, ya que en el área de investigación y desarrollo no se realiza la validación de métodos analíticos. También se descarta la fase de estudios de estabilidad en cámaras de las tabletas recubiertas como producto nuevo en evaluación, y diseño por parte del área de mercadeo.

## 2. POLÍTICA DE CALIDAD

En el área de Investigación y desarrollo estamos comprometidos en desarrollar tabletas recubiertas en el tiempo establecido para satisfacer las necesidades de nuestros clientes, con la menor cantidad de problemas de diseño posible, al contar con personal calificado orientado a la productividad y la mejora continua (5.2.1 ISO 9001:2015).

## 3. OBJETIVOS DE CALIDAD

Como parte fundamental del sistema de gestión de calidad se establecen objetivos de calidad que dan estructura al sistema, reflejan el compromiso de la mejora continúa por parte del área, ellos que deben ser revisados y aprobados una vez por año por la dirección (6.2.1. ISO 9001:2015).

1. Cumplir con desarrollar el 80% de los productos nuevos.
2. Realizar los productos nuevos en desarrollo, en el 80% del tiempo establecido.
3. Reducir los productos con problema de diseño en un máximo del 5%.



LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

#### 4. DEFINICIONES

**Acción correctiva:**

Acción tomada para eliminar la causa de no conformidad detectada u otra situación no deseable.

**Acción preventiva:**

Acción tomada para eliminar la causa de no conformidad potencial u otra situación potencialmente no deseable.

**Alta dirección:**

Persona o grupo de personas que dirigen y controlan al más alto nivel una organización.

**Auditoría:**

Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias de la auditoría y evaluarlas de manera objetiva, con el fin de determinar el grado en que se cumplen los criterios de auditoría.

**Calibración:**

Operación que, bajo condiciones especificadas, en un primer paso, establece una relación entre los valores de las magnitudes con su incertidumbre de medición provista por patrones de medición y las indicaciones correspondientes con incertidumbres de medición asociadas y, en segundo paso, usa esta información para establecer una relación y obtener un resultado de medición de una indicación.

**Confirmación metrológica:**

Conjunto de operaciones necesarias para asegurar que el equipo de medición cumple con los requisitos para el uso previsto.

**Conformidad:**

Cumplimiento de un requisito.

**Corrección:**

Acción tomada para eliminar una no conformidad detectada.

**Criterios de la auditoría:**

Conjunto de políticas, procedimientos o requisitos.

**Documento:**

Información y su medio de soporte.

**Hallazgos de la auditoría:**

Resultados de la evaluación de la evidencia de la auditoría recopilada frente a los criterios de auditoría.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**Manual de la calidad:**

Documento que especifica el sistema de gestión de la calidad de una organización.

**Mejora continua:**

Actividad recurrente para aumentar la capacidad para cumplir los requisitos.

**No conformidad:**

Incumplimiento de un requisito.

**Política de la calidad:**

Intenciones globales y orientación de una organización relativas a la calidad, tal como se expresan formalmente por la alta dirección.

**Procedimiento:**

Forma especificada para llevar a cabo una actividad o un proceso.

**Programa de la auditoría:**

Conjunto de una o más auditorías planificadas para un periodo de tiempo determinado, dirigidas hacia un propósito específico.

**Sistema de gestión de la calidad:**

Sistema de gestión para dirigir y controlar una organización respecto a la calidad.

## 5. RELACIONES EXTERNAS E INTERNAS

### 5.1. Externas (4.1. ISO 9001:2015)

- a) **Cumplimiento legal:** El cumplimiento del RTCA 11.03.42:07 de Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica es de carácter obligatorio para las industrias farmacéuticas a nivel nacional.
- b) **Tecnología:** Como organización se cuenta con los equipos para poder desarrollar tabletas recubiertas para garantizar la confianza del consumo de nuestros clientes.
- c) **Competitivo de mercado:** Realizar productos a la vanguardia de las necesidades de los clientes a nivel nacional y la región de Centro América.
- d) **Social y económico:** Los productos generados están diseñados para que los clientes tengan acceso a ellos en Guatemala y Centro América.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

## 5.2. Internos (4.1. ISO 9001:2015)

### 5.3. Valores

- a) **Honestidad:** Desarrollo de productos para el consumo humano con veracidad y precisión en cuanto a la información de nuestros productos.
- b) **Responsabilidad:** Asumir los resultados que derivan en el desarrollo de los productos.
- c) **Compromiso:** Comprometidos a desarrollar productos nuevos cumpliendo con las leyes y reglamentaciones del país.
- d) **Integridad:** Desarrollar productos medicinales con rectitud, coherencia entre los resultados y los requisitos.
- e) **Servicio:** Capacidad de estar disponible respecto a las expectativas de nuestros clientes.

### 5.4. Desempeño de la organización

Dentro de las instalaciones de la organización se cuenta con el personal capacitado y equipos necesarios para la operación y control de procesos e infraestructura con el cumplimiento del RTCA de BPM para poder garantizar productos farmacéuticos de calidad (7.1. ISO 9001:2015).

## 6. REQUISITOS DE LAS PARTES INTERESADAS

Las partes interesadas del sistema de gestión expuestas están sujetas a realizar el seguimiento y revisión para comprender las nuevas necesidades y expectativas; se realizan reuniones trimestrales con todas las partes interesadas como se muestran en la siguiente tabla:

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

*Tabla No. 1: Requisitos de las partes interesadas*

<b>PARTE INTERESADA</b>	<b>REQUISITOS</b>
Mercadeo	Satisfacer las expectativas de mercado Cumplir con la información declarada en los registros del producto
Producción	Contar con los procedimientos detallados del desarrollo de producto nuevo. Contar con las especificaciones establecidas del producto nuevo.
Investigación	Cumplir con requerimientos legales. Cumplir con dosificaciones aceptables. Cumplir con especificaciones técnicas. Contar con equipo calificado para desempeñar la función. Cumplir con métodos analíticos definidos. Contar con el personal calificado.
Validaciones	Contar con métodos analíticos reproducibles. Contar con la información del desarrollo del nuevo producto.
Compras	Cumplir con especificaciones de materias primas. Cumplir con especificaciones de materiales de empaque. Contar con proveedores certificados.
Ministerio de Salud	Cumplir con los requisitos de las Buenas prácticas de manufactura del RTCA 10.03.42:07
Clientes	Contar con productos que cumplan con las declaraciones de ley. Satisfacer sus expectativas

## 7. INDICADORES

Los indicadores son un instrumento valioso para todo el personal del área de investigación y desarrollo para evaluar el desempeño de los objetivos así como también tomar decisiones oportunas y objetivas. La medición y presentación de resultados de los objetivos e indicadores de calidad se realiza de forma mensual.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

NO.	INDICADOR	OBJETIVO	ECUACIÓN DE CÁLCULO	RESPONSABLE
1	Porcentaje de productos nuevos desarrollados	80% o más	$\%PN = \frac{\text{Productos lanzados}}{\text{Productos planificados}} * 100$	Jefe de Investigación y desarrollo
2	Porcentaje de tiempo de productos nuevos	80% o más	$\%TPN = \frac{\text{Productos lanzados en tiempo}}{\text{Productos desarrollados}} * 100$	Jefe de Investigación y desarrollo
3	Porcentaje de productos nuevos con problema de diseño	<5%	$\%PN = \frac{\text{Productos con problema}}{\text{Productos desarrollados}} * 100$	Jefe de Investigación y desarrollo

## 8. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD Y SUS PROCESOS

El sistema de gestión de calidad del área de investigación y desarrollo aplica para el proceso de desarrollo de tabletas recubiertas de acuerdo con los requisitos de la norma ISO 9001:2015. Este Sistema de gestión de establece para:

- Identificar y determinar los procesos necesarios del SGC y su aplicación a través del área de investigación y desarrollo.
- Determinar la secuencia e interacción del proceso de tabletas recubiertas.
- Determinar los criterios y métodos necesarios para asegurar que se desarrolle el proceso de forma eficaz.
- Proveer los recursos necesarios para apoyar la operación y seguimiento del proceso.

Los elementos de entrada y salida del proceso de tabletas recubiertas se muestra en el diagrama No. 1; la secuencia e interacción del proceso se encuentra establecido en el diagrama No. 2, planificación del desarrollo de productos nuevos. Se someten a revisiones que aborden los riesgos y oportunidades del sistema para la mejora continúa.

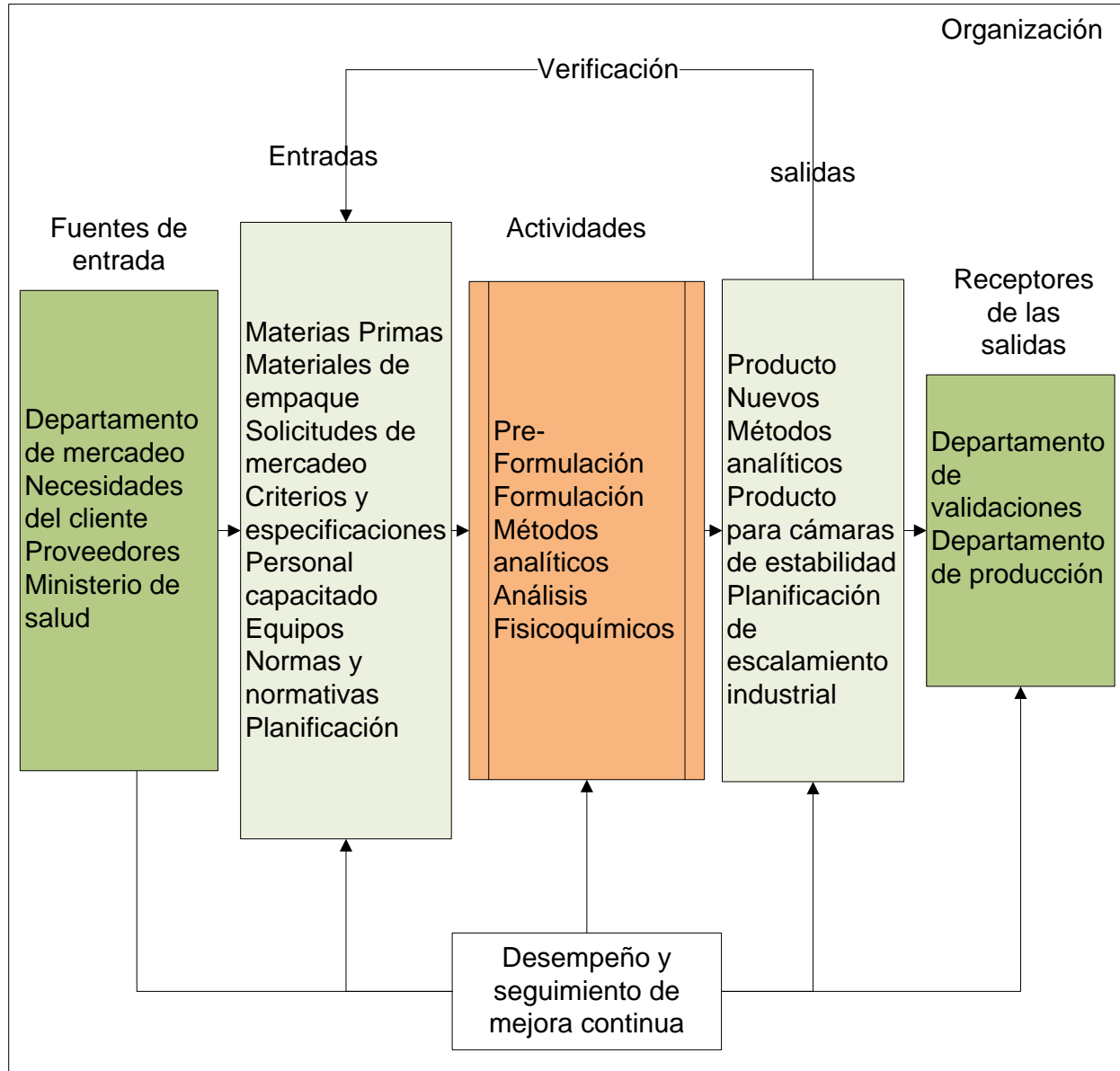
LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

La dirección asume la responsabilidad y el compromiso de velar por el cumplimiento de la eficacia del sistema de gestión de calidad, revisión de criterios de operación del sistema, política, objetivos de calidad y comunicarlos de acuerdo con el *procedimiento de política de calidad Pr-In-002*; velar por la disponibilidad de recursos necesarios para el proceso, y evaluar los cambios que son necesarios para asegurarse que el proceso cumple con los resultados previstos, como se describe en el procedimiento de *Revisión por la dirección Pr-In-001* (5.1.1 ISO 9001:2015).

Realizar la planificación del desarrollo de productos nuevos es responsabilidad del jefe de investigación y desarrollo, al abordar los riesgos y oportunidades del sistema.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> Tabletas Recubiertas	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

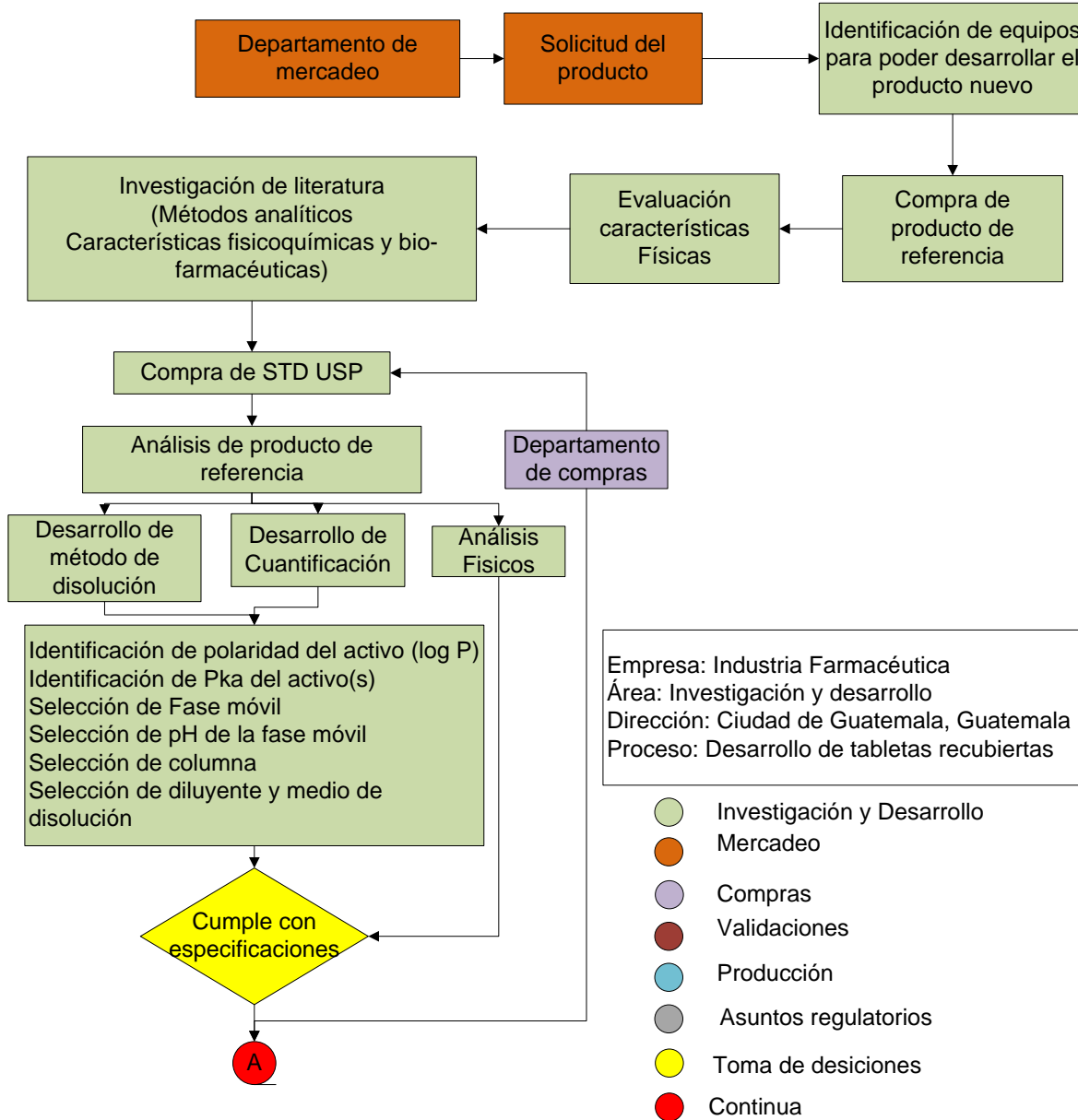
*Diagrama No. 1: Representación esquemática de los elementos del proceso de tabletas recubiertas.*



El esquema del proceso de tabletas está sometido al ciclo PHVA según la revisión por la dirección.

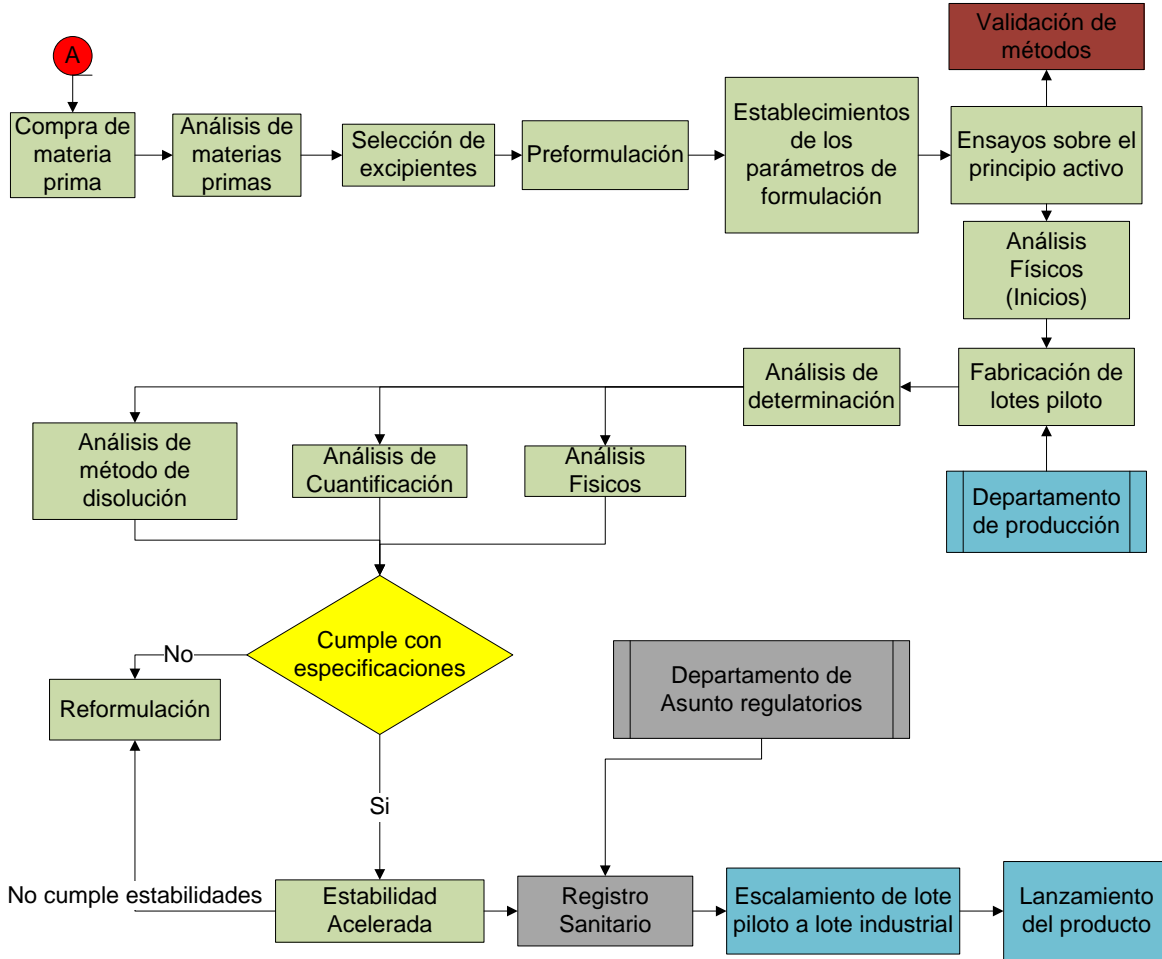
LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> Tabletas Recubiertas	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

*Diagrama No. 2: Diagrama de proceso de tabletas recubiertas dentro del área de Investigación y Desarrollo.*





LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> Tabletas Recubiertas	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017



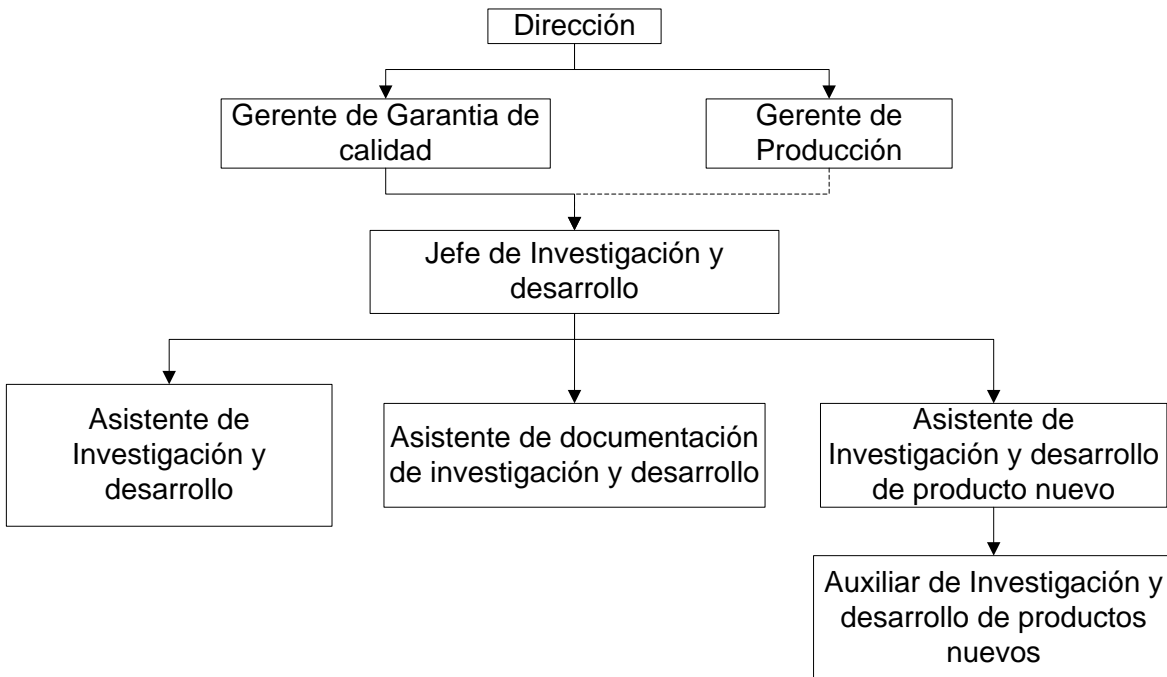
El diagrama de proceso de tabletas recubiertas está sometido al ciclo Planificar-Hacer-Verificar-Actuar, según la revisión por la dirección.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> Tabletas Recubiertas	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

## 9. ROLES Y RESPONSABILIDADES EN LA ORGANIZACIÓN

Las responsabilidades del área de Investigación y desarrollo están descritas por el organigrama del área en el diagrama No.3.

*Diagrama No. 3 Organigrama de Investigación y Desarrollo*



El jefe de investigación y desarrollo es el responsable de asegurar que el proceso de desarrollo del producto nuevo, generar las salidas conforme a los requisitos Reg-In-008; también tiene la responsabilidad de velar por la integridad del sistema de gestión e informar a la dirección sobre el desempeño, velar porque se planifique y cumpla el desarrollo de los productos nuevos en el tiempo establecido, al considerar las oportunidades de mejora en el proceso.

## 10. PLANIFICACIÓN

### 10.1. ACCIONES PARA ABORDAR RIESGOS Y OPORTUNIDADES

En las reuniones de la dirección para evaluar el desempeño del SGC la organización aborda los riesgos actuales y potenciales, así como los riesgos que

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

se presentan en la línea del proceso son documentados por el jefe de investigación y desarrollo en el registro de *acción de riesgos y oportunidades* Reg-In-020; para prevenir o reducir efectos no deseables y asegurar los resultados del producto, los riesgos son controlados mediante el procedimiento de acciones correctivas y preventivas Pr-In-013 y Reg-In-021 (6.1. ISO 9001:2015).

## 10.2. PLANIFICACIÓN DE CAMBIOS

La organización evalúa el desempeño de los objetivos de calidad y la coherencia de la política para el proceso, se evalúan los indicadores según el procedimiento de revisión por la dirección; cuando se realiza un cambio de planificación de un producto debe ser documentando y justificada la razón por la cual se realiza un cambio en el formato de *planificación de productos nuevos* Reg-In-022 considerando las consecuencias potenciales y la disponibilidad de los recursos, las nuevas asignaciones y responsabilidades.

Los objetivos de calidad serán medidos en función de los indicadores de calidad teniendo como responsable el jefe de investigación y desarrollo y forma de evaluación de los resultados a través de la ecuación matemática.

## 11. PERSONAL

La organización cuenta con personal con competencia, educación, formación o experiencia apropiadas para la operación y control del proceso de tabletas como se describe en los perfiles de puestos. Se realizan capacitaciones según el procedimiento de política de calidad donde se comunica a todos los integrantes del área de investigación y desarrollo, la política y objetivos de calidad por medio de cañonera enfatizando el rol dentro de la organización, toma de conciencia y la importancia de su puesto laboral dentro del sistema de gestión para contribuir en la efectividad.

## 12. TRAZABILIDAD

Parte esencial de la organización para proporcionar confianza en la validez de los resultados de la medición, se cuenta con un procedimiento de trazabilidad donde se puede dar rastreabilidad sobre un lote de fabricado si se considera que es potencialmente no conforme, si el producto se considera que cumple con las especificaciones establecidas. El jefe de investigación y desarrollo es el responsable de seguir el procedimiento de producto no conforme y procedimiento de acciones correctivas.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

Trimestralmente, se realizan simulacros para evaluar el índice de respuesta del procedimiento de rastreabilidad dirigido por el jefe de investigación y desarrollo, donde se debe contar con un índice de respuesta menos o igual a 2 horas con toda la documentación pertinente que afecte los resultados del producto.

### 13. INFORMACIÓN DOCUMENTADA

La información documentada del Sistema de Gestión de calidad está distribuida a niveles de procesos de distintos niveles.

*Diagrama No. 4: Información documentada*



Fuente: Elaboración propia.

La creación de información de la organización cuenta con lo siguiente:

Identificación, descripción, el formato establecido, idioma, versión y medio de soporte. La disponibilidad de la información debe de ser idónea en el área de trabajo, usarse cuando sea necesario y ser protegida, contra pérdida confidencial o integridad. Para ello, se cuenta con el *procedimiento de información documentada* Pr-In-003 donde se especifica en lugar de uso, las personas que tienen acceso, control de cambios y disposición.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

## 14. DISEÑO Y DESARROLLO

### 14.1. Planificación y control operacional

El jefe de investigación y desarrollo es el responsable de planificar todos los productos nuevos establecidos para el mes y es el encargado de implementar una distribución ordenada para que todos los integrantes de investigación y desarrollo sean participes para cumplir el objetivo; también, es el responsable de controlar todo el proceso del desarrollo de tabletas recubiertas. Debe definir al responsable en cada etapa del producto, establece metas en función de la complejidad de los productos, define el tiempo de desarrollo, revisa el diseño y considera un margen de atraso; la validación del método de análisis del producto está excluida por este sistema de gestión ya que es el área de validación la responsable, para que se realice en función de los requisitos establecidos y documentar la información necesaria para demostrar que se cumplen los requisitos del producto nuevo.

Los requisitos del producto se establecen en función de la información bibliográfica referente a las características del producto nuevo, como se está definido en el *procedimiento de desarrollo de productos nuevos*. Reg-In-001 considerando las concentraciones, colores y sabores. Es el responsable de suministrar todos los recurso necesarios, disposición de equipos, reactivos, cristalería, materias primas, materiales de empaque, vigilar las materias primas vencidas, suministro de agua de llenar el registro de *acción de riesgos y oportunidades* Reg-In-012.

### 14.2. Los requisitos para los productos y servicios

Se debe de proporcionar al cliente la información de las concentraciones por tableta, estar en disposición con producción para planificar las fechas en que se manufacture el producto nuevo, atender las consultas y dudas de sobre los procedimientos de la manufactura del producto nuevo. Estos requisitos del producto nuevo son en base al reglamento del Informe 32 estipulado por el ministerio de salud. Durante las reuniones de la dirección se revisan las los requisitos específicos de la organización, funcionamiento de los requerimientos legales y reglamentarios, requisitos por el cliente dispuestas por el departamento de mercadeo con el fin de satisfacer las necesidades de las partes interesadas.

Toda se debe de documentar cada actividad realizada durante el desarrollo de las tabletas en el cuaderno designado del asistente de investigación y desarrollo con letra clara y legible indicando el tomo y el número de página del cuaderno, así mismo se debe de documentar la codificación del equipo utilizado y la fecha en que se ha utilizado el equipo.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

Se debe seguir el procedimiento de desarrollo de productos nuevos para controlar el proceso durante la manufactura, mediante procedimientos que sean requeridos para el uso de equipos. Constantemente se debe revisar cada una de las etapas del proceso y asegurar que se cumplen los requisitos establecidos. Al terminar de manufacturar el producto nuevo en función de los requisitos establecidos, se debe realizar análisis para determinar si cumplen con las concentraciones, tiempos de disolución, desintegración, análisis físicos y los análisis necesarios completos.

Cuando se cambien los requisitos para el desarrollo de tabletas de un producto se debe llenar el registro de hoja de desarrollo de producto, que compruebe indicar la razón de los cambios; justificar el cambio y documentar los resultados del mismo, para que un cambio sea valido debe estar firmado por el jefe de investigación y desarrollo con la fecha en que realice el cambio.

### 14.3. Información de proveedores externos

La organización, con el fin de evaluar el desempeño de cada proveedor, los califica y selecciona según el *procedimiento de evaluación de los proveedores* Pr-In-016 de acuerdo a su capacidad de proporcionar materias primas o materiales de empaque; para los otros aspecto mencionados en el procedimiento, se debe llenar la *ficha de calificación de los proveedores* Reg-In-014; para documentar la evaluación del proveedor y el tipo según la clasificación, establecida al ingreso de cada materia prima y material de empaque se deberá de realizar los análisis para corroborar que las especificaciones indicadas en el certificado del proveedor son las adecuadas para aceptar el lote de ingreso; en el caso de materias primas se debe seguir el *procedimiento de análisis microbiológico de materias primas* Pr-In-010. Se debe indicar al proveedor los requisitos de la organización para satisfacerlos o indicar bajo cual norma o normativa se esta basando los requisitos. Cuando se realiza la clasificación del proveedor se coloca la nota obtenida por el mismo para determinar el tipo de proveedor asignado.

El área de investigación y desarrollo cuanta con un procedimiento de trazabilidad de materias primas y producto en proceso, identifica las entradas y salidas de de cada una de las materias primas o material de empaque y conserva la información documentada necesaria para permitir la trazabilidad de las tabletas recubiertas.

La vida útil de las tabletas recubiertas está estipulada por el reglamento técnico centroamericano de estabilidades farmacéuticas, pero esta parte de estabilidad en cámaras no forma parte del sistema de gestión de calidad.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

La liberación de los productos nuevos debe realizarla el jefe de investigación y desarrollo con toda la documentación necesaria que satisfaga y garantice que el producto se encuentre dentro de las especificaciones, con la documentación de la liberación del producto, especificando la fecha, hora y el responsable de la misma. Cuando un producto no sea conforme a los requisitos se debe de seguir el procedimiento de producto no conforme e identificar el lote que no cumple con las especificaciones; para controlar el producto no conforme se debe ingresar el producto a un área de cuarentena para evitar la confusión del producto y el jefe de investigación y desarrollo en conjunto con la Gerencia de Garantía de calidad debe decidir la disposición del lote, indicando si se reprocesa para corregir el lote o se descarta y rechaza el lote; se justifica la razón en el registro de *producto no conforme* Reg-In-023.

Los métodos de análisis del producto nuevo son revisados según el tiempo del registro establecido por el Ministerio de Salud, o al realizar una modificación de materias primas, por cambio de proveedor o modificación de la fórmula maestra mayor al 10%, dejando clara la razón del cambio y el responsable que lo efectuó.

## 15. EVALUACIÓN DE DESEMPEÑO

Se debe evaluar el cumplimiento de los requisitos de las tabletas recubiertas: dimensiones, dureza, friabilidad, resistencia dinámica, variación de peso, desintegración, disolución, cuantificación y uniformidad de contenido, en el tiempo establecido de acuerdo con los indicadores del sistema de gestión.

### 15.1. Satisfacción del cliente

Se realizan encuestas mensuales a los clientes en función de la percepción de los productos que ha consumido, para evaluar el grado de cumplimiento de las necesidades y expectativas del cliente. Esta información es analizada por el departamento de mercadeo para satisfacer las necesidades de los usuarios del cliente, siguiendo el *procedimiento de satisfacción del cliente* Pr-In-017, donde se asigna una nota para determinar el grado de satisfacción al cliente.

LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

## 15.2. Auditorías Internas

Las auditorías realizadas en el área de investigación y desarrollo son realizadas semestralmente, en al año como se encuentra descrito en el procedimiento de auditorías internas, que evalúan el sistema de gestión conforme a los requisitos de la Norma ISO 9,001:2015, y velan por la implementación y mantenimiento de sistema de gestión.

La planificación de la auditoria queda a criterio del equipo auditor antes de realizar el programa de auditoría, siempre y cuando se realice semestralmente la auditoria en el área de investigación y desarrollo. El programa de auditoría debe detallar el método que se aplicará la auditoria, los objetivos del plan programa de auditoría, el alcance, la conformación del equipo auditor y auditados así como asegurar que se tenga las competencias necesarias y exista imparcialidad entre el auditor y el auditado.

En las revisiones realizadas por la dirección, es fundamental analizar las oportunidades de mejora de los hallazgos encontrados en las auditorías internas anteriores, con el fin de tomar acciones correctivas y preventivas que afecten directa o indirectamente el sistema de gestión de calidad. La dirección es la que toma decisiones sobre los cambios que deben realizarse en función del grado de cumplimiento de los objetivos de calidad.

## 16. MEJORA

En base a los hallazgos de auditorías internas o externas se debe corregir, prevenir y reducir, apegados al *procedimiento de acciones correctivas y preventivas* Pr-In-013 y *procedimiento de producto no conforme* Pr-In-005, de manera que se de mejore el desempeño del sistema de gestión de calidad.

Cada acción correctiva realizada debe ser revisada por la dirección con el fin de eliminar las causas de la no conformidad y determinar si existen no conformidades similares o potenciales que puedan ocurrir y tomar la decisión de acuerdo a la naturaleza de la no conformidad. De ser necesario actualizar los riesgos y oportunidades del sistema de gestión, debe dejarse documentado en los informes de revisión por la dirección.



LOGO	<b>Manual de Calidad de I&amp;D</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Codificación:</b> MGC-IN-001
		<b>Revisión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**VIGENCIA.**

El presente manual del Sistema de gestión de calidad para el desarrollo de tabletas recubiertas tiene una vigencia de 2 años.

# PROCEDIMIENTOS

LOGO	<b>Procedimiento de revisión por la dirección</b> Tabletas Recubiertas	Identificación: Pr-In-001
		Versión: 1
		Inicio de vigencia: 10/2017

## OBJETO

Establecer los lineamientos para que la Alta Dirección revise el sistema de calidad y evalúe la eficacia del sistema de Gestión y evaluar los cambios necesarios para asegurar la mejora continua.

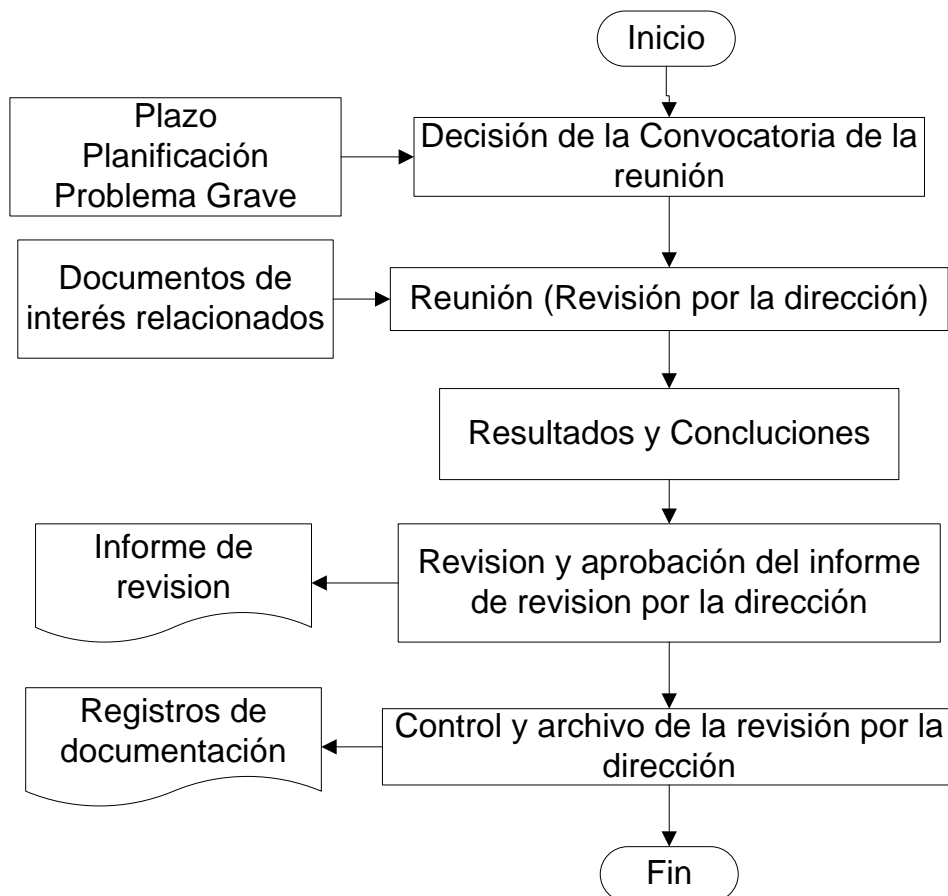
## Alcance

Incluye la consolidación de la información requerida para la revisión, por la dirección, del sistema de calidad, la evaluación de oportunidades de mejora del sistema y la necesidad de efectuar cambios en el mismo.

## RESPONSABILIDADES

Comité de alta dirección, Partes interesadas y todo personal involucrado.

## Procedimiento



LOGO	<b>Procedimiento de revisión por la dirección</b>  Tabletas Recubiertas	Identificación: Pr-In-001
		Versión: 1
		Inicio de vigencia: 10/2017

## REUNIÓN

Las reuniones de revisión del SGC por la dirección se realizarán una vez al año como mínimo, o cuando se detecte algún cambio necesario, urgente, que afecte directamente la calidad de las tabletas de la Industria Farmacéutica. Los temas a revisar en las reuniones son los siguientes:

- a) Resultados de las auditorías internas.
- b) Evaluaciones de cumplimiento con los requisitos legales.
- c) Evaluaciones del cumplimiento de objetivos.
- d) Desempeño de la organización.
- e) Oportunidades de mejora.
- f) Estado de acciones correctivas.
- g) Eficacia de las acciones correctivas.
- h) Acciones preventivas tomadas.
- i) Programa de metas y objetivos de la organización.
- j) Programas de auditorías.
- k) Distribución de presupuesto.
- l) Velar porque se comprendan y cumplan los requisitos del cliente
- m) Informes de revisión por la dirección (*versiones anteriores*).
- n) Riesgos potenciales y oportunidades en el desarrollo de productos nuevos.
- o) Evaluación de la calificación del cliente
- p) Medidas tomadas de quejas.
- q) Revisión de la política de calidad.
- r) Disponibilidad de recursos para el desarrollo de los productos nuevos
- s) Responsabilidades y autoridades en el proceso.
- t) Conservación de la información documentada.
- u) Revisión de las necesidades y expectativas de las partes interesadas.
- v) Revisión del alcance del sistema de gestión.

LOGO	<b>Procedimiento de revisión por la dirección</b>  Tabletas Recubiertas	Identificación: Pr-In-001	60
		Versión: 1	
		Inicio de vigencia: 10/2017	

Documento controlado, prohibida su reproducción parcial o total sin autorización.

Página 3 de 3

## RESULTADOS

Es el diagnóstico de la eficacia de la implantación del SGC basado en el análisis de los puntos descritos en el apartado anterior. Estas conclusiones se reflejan en el informe de revisión por la dirección, cuyo contenido responde al formato (Ref. Formato de revisión por la dirección Reg-In-024)

## PRECAUCIONES

Al momento de llenar cualquier formato (registro) se deberá cumplir con las buenas prácticas de documentación.

## CONTROL DE CAMBIOS

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de Política de Calidad</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-002
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**OBJETIVO**

Contar con un procedimiento que indique quiénes son los responsables de la elaboración de las Políticas de Calidad.

**RESPONSABILIDAD**

Es responsabilidad del Comité de Calidad; personal de Investigación y Desarrollo y todo personal involucrado velar por el cumplimiento de este procedimiento.

**ALCANCE**

Este manual de operaciones contiene procedimientos referentes a los departamentos de Documentación, Investigación y Desarrollo, Producción y Recursos Humanos

**MATERIAL Y EQUIPO**

No aplica.

**PROCEDIMIENTO**

1. Misión, Visión, Valores, Política de Calidad, Objetivos de Calidad, Alcance del Sistema de Calidad.
2. La Política de Calidad será dictadas por el jefe de Investigación y desarrollo.
3. La Política de Calidad se dará a conocer al personal de nuevo ingreso como parte de su inducción inicial.
4. La Política de Calidad se divulga por medio de una presentación al área de Investigación y desarrollo, producción, Recursos Humanos y Administración una vez al año. Si sufre cambios, deberá darse a conocer su actualización.
5. La Política de Calidad se encuentra publicada en el área de Investigación y Desarrollo.

**PRECAUCIONES**

1. Se debe verificar constantemente su entendimiento.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de Política de Calidad</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-002
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**CONTROL DE CAMBIOS**

<b>Estado</b>	<b>Fecha de Inicio de vigencia</b>	<b>Revisión</b>	<b>Descripción del cambio realizado</b>	<b>Realizó</b>	<b>Revisó</b>	<b>Aprobó</b>
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	<b>Realizó</b>	<b>Revisó</b>	<b>Aprobó</b>
<b>Nombre:</b>	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
<b>Fecha:</b>			
<b>Firma:</b>			

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de Control de la información documentada</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-003
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**OBJETIVOS**

Asegurar el control de los documentos que conforman el sistema de gestión de la calidad de Investigación y desarrollo del proceso de tabletas de Industria Farmacéutica, que incluye: Libros o manuales de procedimientos externos, manual de calidad, manuales de operación internos, formatos, planos, archivo maestro de productos para garantizar su disponibilidad, adecuación, revisión, aprobación, actualización y legibilidad, así prevenir que se trabaje con documentos obsoletos.

**RESPONSABILIDAD**

Es responsabilidad del Jefe y Asistente de Documentación de Investigación y Desarrollo distribuir los documentos del sistema de gestión de calidad, guardando estos en medios electrónicos y/o en forma impresa, según sea el caso. El Asistente de documentación y el Jefe de Investigación y Desarrollo tienen la responsabilidad y autoridad para actualizar los documentos del sistema de calidad y controlar el histórico de cambios.

**ALCANCE**

Este procedimiento aplica a toda la información documentada, de forma impresa y/o digital, del proceso de desarrollo de tabletas.

**MATERIAL Y EQUIPO**

- Lista maestra de documentos Internos (Reg-In-013)

**PROCEDIMIENTO**

1. El Control de la "lista maestra de información documental" es responsabilidad del asistente de documentación, donde se registra:

<b>CAMPO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>RESPONSABLE</b>
No.	Número Correlativo de cada procedimiento elaborado para área.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D
Registro o Procedimiento	Asigna el nombre del procedimiento (Pr) o registro (Reg) que se realiza.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D JEFE DE I&D
Código	Asigna el código del documento o manual de operación.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D
Versión	Asigna el número de revisión hasta el momento de los manuales de operación.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D



<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de Control de la información documentada</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-003
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

Sustituye	Identifica el número de código y versión del documento que fue sustituido.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D
Copia dura autorizada	Identifica con "X" si existe una copia impresa original autorizada del documento.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D
Copia digital autorizada	Identifica con "X" si existe una copia digital autorizada y almacenada en el servidor de documentación.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D
Vigente desde	Indica la fecha a partir de la cual el documento entra en vigencia.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D
Fecha de actualización	Indica la fecha en que el documento deberá ser revisado para su respectiva actualización. Esta fecha no podrá ser mayor a 4 años a partir de su fecha de vigencia.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D
Estado	Indica si el documento se encuentra "Actualizado" marcado en color verde, "Próximo a Vencer" (2 Meses) marcado en color amarillo, "Desactualizado" (Posterior a su fecha de vencimiento) marcado en color rojo.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D
Distribución	Indica cual es el departamento que posee una copia autorizada (Controlada) del manual.	ASISTENTE DE DOCUMENTACIÓN DE I&D

2. Cuando un documento es aprobado, el jefe de Investigación y Desarrollo, deberá dar de alta el documento en la lista maestra, llenando los datos correspondientes.

3. Los procedimientos de operación de equipos y registros son colocados en los puntos de uso, en forma electrónica y/o impresa.

4. Aquellos documentos que requieren ser distribuidos en forma impresa se les coloca un sello identificado como "Copia Autorizada" en cada de sus páginas.

5. El Asistente de Documentación o el Jefe de Investigación y Desarrollo, mediante uso del formato "Lista maestra de control de la información documentada", harán la entrega de las copias autorizadas a los puntos de uso, donde se registra:

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de Control de la información documentada</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-003
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

- a. Código del procedimiento o registros: Identificación única de cada manual de operación.
  - b. Nombre del procedimiento: Título del manual al que se refiere el procedimiento.
  - c. Fecha: Momento en el que se hace la entrega de la copia del manual al punto de uso.
  - d. Área: Punto de uso en donde se ubicará la copia autorizada.
  - e. No. de Copias entregadas: Cantidad de copias autorizadas entregadas.
  - g. Nombre recibió: Persona responsable quien recibe la copia autorizada del documento vigente.
  - h. Firma de recibido: Firma de la persona responsable quien recibe la copia autorizada del documento vigente.
  - i. Firma entregado: Firma del responsable de la distribución de la copia autorizada.
  - j. Total de copias entregadas: Suma de todas las copias autorizadas distribuidas en cada punto de uso.
6. La distribución de los procedimientos vigentes deberá realizarse después de su aprobación.
  7. El registro de la distribución de los procedimientos queda archivado en la oficina del Jefe de investigación y desarrollo.
  8. Los manuales de operación originales serán almacenados y protegidos de la siguiente manera:

Copia autorizada	Las copias originales son almacenadas en fundas plásticas en el archivo del Jefe de Investigación y Desarrollo, es la única persona que tiene acceso a los documentos originales.
Copia Obsoleta	La copia obsoleta es almacenada hasta un periodo de 2 años en el archivo del asistente de documentación y del Jefe de Investigación y desarrollo.
Copia digital autorizada	Es asistente de documentación proporcionará una copia en PDF de los manuales autorizados con la leyenda COPIA NO CONTROLADA de su área, el Jefe de Investigación y desarrollo carga de los procedimientos a la web por medio del software para su visualización.
Copia digital autorizada Obsoleta	El asistente de documentación y Jefe de investigación deberán guardar una copia digital de los manuales obsoletos hasta un periodo de 2 años y luego deberán ser borrados. Se elimina el acceso a los mismos por todos los usuarios que tengan acceso.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de Control de la información documentada</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-003
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**Documentos Externos:**

1. El control de los documentos de uso, de origen externo, es realizado por el asistente de documentación.
2. El manejo y archivo de los documentos del sistema de calidad es responsabilidad del Jefe de Investigación y Desarrollo. Una vez obtenido el documento de origen externo, el asistente de documentación al Jefe de Investigación y Desarrollo para que éste sea incluido en la "Lista Maestra de Documentos", donde se registra:
  - i. No.: Número Correlativo
  - ii. Documento: Nombre del documento externo.
  - iii. Código: Código del documento externo asignado por el Jefe de Documentación.
  - iv. Versión: Número de revisión hasta el momento del documento externo.
  - v. Sustituye: Número de código y versión del manual al que sustituye.
  - vi. Copia dura: Marcar una "X" si el documento es impreso.
  - vii. Copia digital: Marcar una "X" si el documento es digital.
  - viii. Vigente desde: Fecha que indica el momento que entró en vigencia el documento externo.
  - ix. Usuario(s): Indica quien mantiene el documento externo en uso.

En caso existieran versiones anteriores de los documentos externos, se colocará a éstos un rótulo de "Sólo Lectura".

**Documentos Internos:****Generales:**

1. La revisión y aprobación de los documentos de origen interno se describe en la siguiente tabla:

<b>DOCUMENTO</b>	<b>REVISIÓN</b>	<b>AUTORIZACIÓN</b>
Manual de calidad	Jefe de Investigación y desarrollo	Gerente Garantía de Calidad
Manuales de operaciones	Jefes de Investigación y desarrollo	Gerente de Garantía de Calidad
Formatos para registros	Jefes de Investigación y desarrollo	Jefe Investigación y desarrollo
Archivo Maestro de Producto (AMP)	Jefes de Investigación y desarrollo	Gerente Garantía de Calidad

2. Los documentos tienen una identificación única que es administrada por el asistente de documentación y/o el Jefe de Investigación y desarrollo.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de Control de la información documentada</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-003
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

4. La lista maestra de control de la información documentada es revisada y actualizada cada vez que se modifique un documento interno.
5. El asistente de documentación y el Jefe de Investigación y Desarrollo son responsables de la actualización de las copias autorizadas.
6. El eventual extravío de documentos internos o externos, deberá ser comunicado por escrito al Jefe de Investigación y Desarrollo.
7. La copia de documentos puede ser proporcionados a algún cliente o parte interesada, Previa autorización de la Gerencia de Garantía de Calidad; la misma deberá de ser rotulada como "COPIA NO CONTROLADA".

## **REGISTROS**

1. Los formatos tienen identificación única que es administrada por el asistente de documentación y el Jefe de Investigación y Desarrollo. Investigación y desarrollo (In), Registros (Reg) y Procedimientos (Pr).
2. La "Lista maestra de información documentada" es responsabilidad del Asistente de documentación y Jefe de Investigación y desarrollo donde se registra:
  - a. Vigente desde: La fecha en que entró en vigencia el formato.
  - b. Código: Codificación que identifica al formato.
  - c. Versión: Número de revisión hasta el momento del formato.
  - d. Nombre/Descripción del formato: Nombre que identifica al formato.
  - e. Tipo: Identifica el tipo de Formato.
  - f. Área/Emite: Departamento que emite el formato para su aplicación.
  - g. Área/Aplicación: Departamentos que utilizan el formato.
  - h. Control de cambios: Historial de cambios al formato.
  - i. Tipo de impresión: Verificación de impresión por impresora o imprenta.
3. Los registros una vez hayan sido codificados y autorizados para su uso, se darán de alta en la "lista maestra".
5. El Control maestro de formatos es revisado y actualizado cada vez que se modifique un formato.

### ***Control de cambios en documentos***

1. En el caso de realizar cambios en los documentos, ya sea por el reemplazo o agregado de información, se indica en el Control de cambios.
2. Los cambios efectuados son revisados y aprobados por los mismos cargos que realizaron la revisión y aprobación original del documento.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de Control de la información documentada</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-003
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**CONTROL DE CAMBIOS**

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			

<b>LOGO</b>	<b>Trazabilidad de productos nuevos</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-004
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**OBJETIVO**

Contar con un procedimiento que permita definir y describir los procedimientos del sistema de trazabilidad desde el ingreso de las materias primas, procesamiento y almacenamiento de los productos de la organización.

**RESPONSABILIDAD**

Es responsabilidad de los asistentes de investigación, Jefe de Investigación y Desarrollo, Gerente de Garantía de calidad y personal involucrado, velar por el cumplimiento de este procedimiento.

**ALCANCE**

Este procedimiento es aplicable desde la recepción de las materias primas y la producción de lotes pilotos de INDUSTRIA FARMACEUTICA.

**METODOLOGIA**

El sistema de trazabilidad tiene como propósito el rastreo, dentro del área de Investigación y Desarrollo, de un producto mediante el número de lote, con el fin de tener respuesta inmediata ante una contingencia como quejas de clientes.

<b>Involucrados</b>	<b>Proceso responsable de trazabilidad</b>
Jefe de Informática	Mantenimiento del sistema informático
Jefe de Aseguramiento de Calidad	Responsable de la revisión periódica de la documentación generada
Asistente de documentación de Investigación y desarrollo	Responsable del monitoreo y control del sistema. A su vez debe dar seguimiento y registro de las auditorías del sistema.

**Trazabilidad de materia prima**

- a) Previo a la recepción de la materia prima, se verifica el material de empaque, envase y auxiliar se verifican.
- b) Las materias primas utilizadas serán identificadas con número de lote interno, el cual se asigna según el Manual de operaciones.
- c) El número de lote es único para cada materia prima y material de empaque y queda grabado en el sistema informático interno.

<b>LOGO</b>	<b>Trazabilidad de productos nuevos</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-004
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

d) Los materiales mantienen su estatus durante todo momento, el cual se identifica por el color de la etiqueta:

- Color verde para materiales aprobados
- Color amarillo para materiales en cuarentena
- Color rojo para materiales rechazados

e) El número de lote interno da la trazabilidad de los materiales a sus datos origen como código y nombre del proveedor o fabricante, así como también la fecha de vencimiento.

f) El procedimiento para el seguimiento y control de la trazabilidad en el ingreso de las materias primas y material de empaque.

### **Trazabilidad de producto en proceso**

a) El producto en proceso será identificado con un número de lote interno, el cual se asigna.

b) El número de lote es único para cada producto, el cual es asignado por el sistema informático interno.

c) Toda la documentación generada a partir de cada producto que se manufactura será trazable según el número de lote.

d) La documentación de la fabricación de un producto permanece por lo menos un año después de la vigencia del producto y refleja la identificación de los materiales utilizados.

### **PROCEDIMIENTO DE ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS**

El procedimiento de levantamiento de acciones correctivas y preventivas se realizará como se establece en el procedimiento respectivo (Reg-In-021).

### **PRECAUCIONES**

La actualización del manual y procedimientos que se refieren serán sujetos a revisiones periódicas, por cambios en el sistema de trazabilidad.

<b>LOGO</b>	<b>Trazabilidad de productos nuevos</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-004
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**CONTROL DE CAMBIOS**

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			



<b>LOGO</b>	<b>Producto no conforme</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-005
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

## OBJETIVO

Establecer el procedimiento a seguir para identificar el producto no conforme y las acciones a seguir, para asegurar que cuando este se genere no sea usado o entregado inadvertidamente.

## RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del Asistente de Investigaciones y Desarrollo, Asistente de Documentación y Jefe de Investigaciones y personal involucrado en velar por el cumplimiento de este procedimiento.

## PROCEDIMIENTO

1. El producto no conforme se genera cuando no se cumple alguna de las características o especificaciones del producto.
2. El producto no conforme puede detectarse en cualquiera de las etapas del proceso iniciando desde la recepción de materias primas, el proceso o hasta la fabricación de lotes piloto.
3. La identificación de producto no conforme puede derivarse de inspecciones y pruebas aplicables a los diferentes materiales, productos internos, auditorías internas o externas o quejas por parte del cliente.
4. Inmediatamente detectado el producto no conforme se le colocará una identificación de cuarentena; el jefe de Investigación y Desarrollo decide si se acepta con observaciones o si se rechaza el producto no conforme, identificándolo con la boleta de rechazo; si fuera necesario reprocesar el producto se especifica en la boleta y se justifica la razón.
5. Todo el producto no conforme o fuera de especificación deberá quedar registrado como "Producto no conforme"

## PRECAUCIONES

1. Identificar en lugar visible el producto no conforme para evitar el uso inadvertido de este.
2. Documentar en el control de registros el manejo del "Control de producto no conforme".

LOGO	<b>Producto no conforme</b> Tabletas Recubiertas	<b>Identificación:</b> Pr-In-005
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

Documento controlado, prohibida su reproducción parcial o total sin autorización.

Página 2 de 2

- Revisar anualmente el control de producto No conforme, para identificar reincidencias y realizar medidas correctivas o preventivas.

### CONTROL DE CAMBIOS

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			

<b>LOGO</b>	<b>Auditorías Internas</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-006
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**OBJETIVO**

Contar con un procedimiento que determine los lineamientos para realizar auditorías internas en el área de Investigación y Desarrollo para evaluar el cumplimiento de las normas internas de la organización y de la norma ISO 9001:2015, identificar los puntos de mejora y así asegurar el sistema de gestión de calidad.

**RESPONSABILIDAD**

Es responsabilidad del Auditor, Auditado, Asistente de Investigación y Desarrollo, Asistente de documentación, Jefe de Investigación y Desarrollo, Gerente de Garantía de calidad y del personal involucrado velar por el cumplimiento y aplicación de este manual.

**ALCANCE**

Aplica al sistema de gestión en base a la norma ISO 9001:2015

**PROCEDIMIENTO:**

Equipo auditor:

- Auditor líder:
- Administrador del programa de auditoria
- Auditor
- Experto técnico
- Observador
- Guía

Los auditores internos del sistema de gestión de calidad que se propone deben cumplir con determinadas cualidades que se encuentran descritas en el registro de perfil de puesto de un auditor Reg-In-004.

**Planificación de la auditoria**

1. Las auditorías internas son planificadas por medio de un programa de auditoría anual el cual es revisado por el Gerente de Garantía de Calidad
2. Se deberán realizar, por lo menos dos auditorías al año.
3. En conjunto, el equipo auditor determina el plan de auditoría para el área, los responsables del área, las fechas y la duración prevista para cada actividad principal de la auditoría entre ellas, al comienzo y el cierre de la misma.

<b>LOGO</b>	<b>Auditorías Internas</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-006
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

Documento controlado, prohibida su reproducción parcial o total sin autorización.

Página 2 de 3

4. El plan de auditoría deberá ser autorizado por el Gerente de Garantía de Calidad, por lo menos, un día antes de programada la auditoría.
5. El auditor líder notificará vía correo electrónico al jefe de Investigación y Desarrollo el plan de auditoría, posterior a su aprobación.
6. El equipo auditor revisa, establece y actualiza la Guía de verificación de la norma ISO 9001:2015 con la que se evaluará y calificará el área; además, preparará los registros de hallazgos no cerrados de auditorías previas para dar seguimiento a los mismos.

### **Realizar la reunión de apertura y la auditoría**

1. Se realiza la reunión de apertura con el área, indicando los canales de comunicación, objetivo y alcance de la auditoría; si existe alguna duda se aclara en el momento.
2. La auditoría se lleva a cabo con la ayuda de la guía de verificación de la norma ISO 9001:2015 vigente, los criterios aplicables del sistema de gestión de calidad y todas las evidencias objetivas que se presenten.
3. El equipo auditor es el responsable de recopilar, verificar y registrar toda la información, evidencia objetiva y registros de calidad que demuestren el apego al cumplimiento de los requisitos de calidad, así como el uso y mantenimiento de la estructura documental.
4. Se utilizarán las técnicas de auditorías habituales: entrevistas, muestreos, observación, revisión documental, seguimiento a políticas, objetivos, planes, procedimientos, la norma ISO 9001:2015, especificaciones, planos, contratos y otros.
5. Si se encuentra una desviación al sistema de gestión de calidad, la cual se considera un hallazgo indicando al momento al auditado, si se considera crítica o urgente, se solicita la corrección inmediata. Debe existir reconocimiento del auditado de la comprensión y aceptación de la evidencia con el fin que de no exista divergencia.
6. Cada auditor registra la No Conformidad detectada como evidencia del hallazgo encontrado en el Registro de hallazgos de Auditoría.
7. El Jefe de Investigación y Desarrollo para dar cierre a la no conformidad, levantará un informe de no conformidad y acción correctiva o preventiva del hallazgo encontrado.
8. El auditado del área deberá colaborar con cada uno de los requerimientos que los auditores internos soliciten, en base a los numerales de la guía.

<b>LOGO</b>	<b>Auditorías Internas</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-006
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

Documento controlado, prohibida su reproducción parcial o total sin autorización.

Página 3 de 3

9. Si existieran variaciones en el desarrollo de la auditoría respecto al plan, se deberá informar a los afectados sobre los cambios en que se incurra y la razón de los mismos.

10. El auditor interno no debe ser un integrante de Investigación y Desarrollo.

### Informe final

1. El equipo auditor se reúne para definir y registrar la puntuación final, elabora el informe de auditoría basado en los resultados de la guía de verificación y en las observaciones resultantes.

2. Se indica, en el informe, el seguimiento a las solicitudes de acción correctiva o preventiva de auditorías anteriores, con fecha de inicio y término de dicha acción, así como la efectividad de las actividades realizadas.

### Cierre de la auditoría

1. En no más de 2 días hábiles después de la autorización del informe de auditoría por el Comité de calidad, se entrega una copia escrita del informe de auditoría al Jefe de Investigación y Desarrollo y se le da a conocer, de manera verbal, en reunión, los hallazgos encontrados en las áreas bajo su responsabilidad.

2. El original del informe de auditoría se conserva en el archivo de control de la Información documentada.

3. El Gerente de Garantía de Calidad evaluará el desempeño de los auditores haciendo uso del formato de evaluación.

### CONTROL DE CAMBIOS

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de operación de Disolutor</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-007
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**OBJETIVO:**

Contar con un procedimiento que oriente al usuario del Disolutor en el funcionamiento general y específico de dicho equipo.

**RESPONSABILIDAD**

Es responsabilidad del Asistente de Investigación y Desarrollo, Asistente de Documentación y Jefe de Investigación y Desarrollo velar por el cumplimiento de este procedimiento.

**ALCANCE**

Aplica la operación del disolutor (I-01) dentro de las instalaciones.

**PROCEDIMIENTO:****Operación**

Al momento de utilizar el disolutor el usuario debe anotarse en el registro de control de uso del Disolutor Reg-In-012

**Observaciones generales al llevar a cabo un ensayo de disolución**

- a. El agua del baño alcanzará una temperatura de 37°C después de 30 a 40 minutos.
- b. La temperatura deseada de los líquidos dentro de los vasos se alcanzará con mayor rapidez cuando la unidad de agitación se baje y cuando el líquido se agite al usar las paletas.
- c. Revisar la temperatura de los vasos de ensayo mediante el uso de un sensor manual antes de iniciar el ensayo. Es aconsejable no monitorear la temperatura en el vaso de ensayo, durante la prueba para prevenir que el termómetro manual cause turbulencia no deseada.
- d. Para monitoreo continuo de la temperatura del baño, insertar el termómetro manual en la abertura frontal derecha de la unidad de agitación.
- e. Revisar si hay alguna evaporación del agua del termostato. El nivel del agua debe estar en la marca estipulada.
- f. Al terminar la prueba, solo se deberá oscilar el agitador hacia atrás lo suficientemente lejos para que los agitadores permanezcan sobre los vasos para drenar.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de operación de Disolutor</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-007
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

### Preparación del baño

a. Antes de colocar los vasos llenar el tanque, aproximadamente el 75% de capacidad con agua purificada.

### Encendido

- a. Conectar todo el equipo a la fuente de energía.
- b. Encender el equipo en el interruptor principal que está en la parte trasera del mismo lado derecho. Se enciende la pantalla en el panel de control.
- c. Encender el calentador. Luego debe salir agua de la tubería de drenaje en un chorro constante.

**Programación de temperatura:** El rango es de 20.0° a 45.0

- a. Presionar la tecla SET
- b. Con las teclas de ingreso introducir la temperatura deseada con tres dígitos.
- c. Confirmar presionando ENTER. Si no se confirma en ese tiempo, la última selección permanecerá activa.

**Programación de velocidad:** El rango permitido es de 25 rpm hasta 250 rpm.

- a. Presionar la tecla SET
- b. Ingresar con las teclas de ingreso la velocidad deseada.
- c. Confirmar presionando ENTER. Si no se confirma en ese tiempo, la última selección permanecerá activa.

### Revisión de la temperatura durante el ensayo

Por medio del sensor manual, se puede revisar la temperatura en el baño o los vasos en cualquier momento; se inserta la sonda manual en la abertura. Si la temperatura es de al menos 2°C menor que la programada con la tecla SET, el sistema comenzará a calentar el baño o el vaso hasta lograr una temperatura lo más cercana a la programada.

### Intercambio de ejes de agitación

El disolutor (G-01) cuenta con dos tipos de ejes de agitación: paletas y canastas, cada uno, provisto de una manija de acoplamiento, que se puede remover de la siguiente manera:

- a. Empujar la manija de acoplamiento hacia arriba, con los dedos, mientras presiona el agitador con el dedo pulgar hacia abajo.
- b. Colocar el eje de agitación seleccionado y girar la manija de agitación hasta posición correcta.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de operación de Disolutor</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-007
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**Eje de Agitación: Paletas**

- a. Encender los agitadores con la tecla y revisar la temperatura y velocidad correcta, previamente del método.
- b. Bajar los agitadores completamente.
- c. Colocar la muestra en el dispensador de tabletas próximo a la apertura de ingreso apropiada.

**Eje de Agitación: Canastas**

- a. Levantar los agitadores completamente hasta que se acoplen. Oscilar la unidad de agitación hacia atrás.
- b. Cargar el método. Colocar las muestras en las bases de las canastas secas y asegurarlas, una vez se ha alcanzado la temperatura deseada.
- c. Presionar la unidad de agitación hacia abajo hasta que se acople para introducir las tabletas en los vasos; una vez cargado y arrancado el método.

**MANTENIMIENTO**

El asistente de documentación de Investigación y Desarrollo es el encargado de de solicitar a una empresa externa el mantenimiento del disolutor siendo él responsable de la supervisión del mantenimiento.

**PRECAUCIÓN**

1. Utilizar únicamente agua purifica dentro del baño para evitar incrustaciones de sales dentro de las mangueras.
2. No utilizar productos que contengan amonio o limpiadores abrasivos para hacer la limpieza del tanque de agua.

**CONTROL DE CAMBIOS**

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			



<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de operación de HPLC I-02</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-008
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**OBJETIVO**

Contar con un procedimiento que oriente al usuario del Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución HPLC (código I-02) en el funcionamiento general y específico de dicho equipo.

**RESPONSABILIDAD**

Es responsabilidad del Jefe y asistente de documentación de Investigación y Desarrollo, Asistente de Investigación y Desarrollo y personal involucrado, velar por el cumplimiento de este manual.

**ALCANCE**

Aplica para el uso y manejo del HPLC.

**PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DEL EQUIPO****1. Encendido del equipo:**

- a) Conectar el equipo a la fuente de energía eléctrica (120V) con regulador.
- b) Revisar que el automuestreador esté conectado correctamente a la bomba y al detector.
- c) Revisar que el tubo de drenaje se encuentre conectado al recipiente de desechos. Este recipiente debe encontrarse a un nivel más bajo que el automuestreador.
- d) Asegurarse que todos los componentes del sistema se encuentren bien conectados al automuestreador.
- e) Conectar el reservorio del eluyente a la bomba y conectar la solución de lavado al automuestreador.
- f) Encender el UPS.
- g) Encender el organizador.
- h) Encender el detector UV o IR.
- i) Encender el horno.
- j) Encender el automuestreador.
- k) Encender la bomba. (Verificar que el botón en la parte trasera esté en PUMP ON)
- l) Encender la computadora.
- m) Entrar y purgar las líneas (antes de entrar al programa, ver instalación de la columna).
- n) Entrar al programa Clarity del HPLC Chromaster

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de operación de HPLC I-02</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-008
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

## 2. Instalación de columna

- Previo a inicializar el programa
- Acoplar la precolumna a la columna y asegurarla bien.
- Adaptar al equipo la columna de cromatografía requerida y específica indicada en la técnica específica. Asegurarse de colocar correctamente la columna.
- Adaptar con las llaves la columna.
- Acoplar la tubería a la columna.

## 3. Purga del equipo

- a. La purga se lleva a cabo desde la inicialización en el programa Mantenimiento:
- b. Al llevar a cabo la operación de purga, asegurarse de que la válvula de purga este abierta. Cuando la válvula de purga está cerrada, la presión limita la bomba. La presión mínima es de 0 bar y la presión máxima es de 600 bar.
- c. Seleccionar la línea a purgar (A, B, C y D), durante 3 minutos cada una. Al completar las cuatro líneas, se apaga la bomba y se cierra la válvula.

## 4. Operación del automuestreador

Al iniciar el automuestreador, éste realiza una serie de exámenes eléctricos y un ajuste del cero (0) automáticamente. La memoria, el brazo, la válvula de inyección, entre otros, son verificados durante la inicialización del equipo.

## 5. Apagado del equipo

Después de haber terminado la rutina de trabajo y el lavado del equipo proceder a:

- a. Apagar la computadora.
- b. Apagar la bomba.
- c. Apagar el automuestreador.
- d. Apagar el horno.
- e. Apagar el detector.
- f. Apagar el organizador.
- g. Apagar el UPS.
- h. Desconectar de la fuente de energía.

## Análisis de muestras

### 1. Filtrado de fases móviles

- a. Verificar que el equipo de filtración se encuentre limpio.
- b. Armar el equipo de filtración colocando una membrana de PVDF 47mm de diámetro y 0.45 µm de tamaño de poro entre el vaso y el filtro de vidrio.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de operación de HPLC I-02</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-008
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

- c. Filtrar cada fase móvil por separado y cambiar de membrana filtrante cada vez que se filtre diferente fase móvil.
- d. Desgasificar con el ultrasonido cada fase móvil.
- e. Adaptar a los reservorios la fase móvil filtrada y desgasificada.
- f. Llenar los reservorios con cada uno de los solventes y la fase móvil; colocar la etiqueta de identificación en la que se indica la fecha de preparación y vencimiento, la cual es de 24 horas.

## 2. Preparación de muestras

- a. Preparar cada estándar y muestra según la técnica específica de análisis.
- b. Filtrar las muestras después de su preparación por membrana de PVDF de 0.45 µm.

## 3. Análisis de la muestra

- a. Utilizar la columna y la fase móvil respectiva a la técnica de análisis.
- b. Elegir el método de análisis en el menú principal.
- c. Ajustar los parámetros que se indican en cada selección según las necesidades.
- d. Programar la tabla, indicando si es muestra o estándar, con el cuidado que los números de viales coincidan con la colocación en el automuestreador.
- e. Dejar que la línea base se estabilice.
- f. El equipo realizará la corrida en el tiempo programado.

## 4. Lavado diario de columnas

La columna utilizada debe lavarse el mismo día de uso y para ello se utiliza el programa manual. El procedimiento a seguir dependerá del tipo de muestra y fase móvil que se ha utilizado con anterioridad:

- a. Si la muestra es soluble en agua, ácido o hidróxido y no se utilizaron buffers:
  - Llevar la fase a 100% de agua y dejar por 40 minutos.
  - Luego 30 minutos en agua/metanol (50:50).
  - Luego 30 minutos en metanol.
- b. Si la muestra es soluble en agua y se utilizaron buffers:
  - Llevar la fase a 100% de agua y dejar por 20 minutos.
  - Luego 100% de metanol y dejar por 20 minutos.
  - Luego 100 de agua y dejar por 30 minutos luego agua y metanol (50:50) por 20 minutos.
  - Luego 100% de metanol por 30 minutos.
- c. Si la muestra es soluble en metanol o mezclas metanol/agua:

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de operación de HPLC I-02</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-008
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

- Llevar la fase a 100% de metanol y dejar por 20 minutos.
- Luego agua y metanol (50:50) por 30 minutos.
- Luego 100% de agua y dejar por 40 minutos.
- Luego 100% de metanol y dejar por 30 minutos.

**PRECAUCIONES:**

1. El cambio de solvente en el equipo debe darse en 10 minutos o más.
2. Colocar el equipo en un lugar seguro y libre de vibraciones.
3. Colocar el equipo a una toma de energía eléctrica especificada para su uso.
4. Utilizar UPS con las especificaciones requeridas, para regular la energía eléctrica.
5. El lugar de ubicación del equipo debe contar con sistema de aire acondicionado para evitar almacenamiento de calor.
6. El equipo consta de ventiladores propios internamente, por lo que la unidad debe estar alejada de la pared, para evitar almacenamiento de calor.

**CONTROL DE CAMBIOS**

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de especificaciones de producto</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-009
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

Documento controlado, prohibida su reproducción parcial o total sin autorización.

Página 1 de 2

## OBJETIVO

Contar con un procedimiento a seguir para la elaboración de las especificaciones de tabletas recubiertas.

## ALCANCE

Aplica para elaborar las especificaciones de las tabletas recubiertas que se desarrollen.

## RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del Gerente de Garantía de Calidad, Jefe de Investigación y desarrollo, Asistente de Investigación y desarrollo y personal involucrado, velar por el cumplimiento de este procedimiento.

## PROCEDIMIENTO

Para la elaboración de las especificaciones de productos nuevos, el Jefe de Investigación y Desarrollo debe realizar el siguiente procedimiento:

1. Reunir toda la información bibliográfica disponible referente a las características del producto nuevo y su material de envase.
2. Revisar el diseño del producto en el maestro de fórmula y considera entre otros aspectos, concentración, colores y sabores.
3. Revisar información del producto de la competencia.
4. Revisar los análisis requeridos según la metodología de análisis.
5. Definir las especificaciones del producto en primera instancia, según lo indicado en la monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos vigente (si en esta se incluye el producto), en la Farmacopea Británica, Farmacopea Japonesa, otras farmacopeas o bien en información proporcionada del producto de la competencia o por el proveedor de materia prima. Si no existe referencia de especificaciones del producto, estas deben establecerse en base a los resultados de los análisis evaluados.
6. Elaborar el primer boceto de las especificaciones del producto en el formato de reporte de producto en proceso y de producto terminado Reg-In-016.
7. Luego del primer análisis del producto nuevo, definir las especificaciones definitivas del producto e indicarlas en el formato de reporte de producto en proceso y producto terminado.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de especificaciones de producto</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-009
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

Documento controlado, prohibida su reproducción parcial o total sin autorización.

Página 2 de 2

8. Solicitar al Gerente de Garantía de Calidad la revisión y autorización del formato de reporte de producto nuevo, en el cual se incluyen las especificaciones de dicho producto.

### PRECAUCIONES

No aplica.

### CONTROL DE CAMBIOS

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de análisis microbiológico de materias primas</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-010
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**OBJETIVO:**

Contar con un procedimiento para el análisis de estimación del número de microorganismos aeróbicos viables presentes en materias primas.

**RESPONSABILIDAD:**

Es responsabilidad del Jefe de Microbiología, Asistente de microbiología y asistente de Investigación y Desarrollo y todo personal relacionado velar por el cumplimiento de este manual.

**ALCANCE:**

Aplica en el análisis microbiológico de materias primas.

**PROCEDIMIENTO**

1. El operador a muestrear debe colocarse guantes, cofia y mascarilla.
2. El inspector de calidad muestrea aleatoriamente, según la cantidad de ingreso del lote; toma tres muestras de la materia prima para ser enviada al laboratorio de microbiología.
3. Enviar las muestras al laboratorio de microbiología donde serán realizados los siguientes análisis.
  - Conteo aeróbico total
  - Recuento de mohos
  - Levaduras
  - Staphylococcus aureus
  - Pseudomonas aeruginosa
  - Salmonella
  - Escherichia coli
4. Si los resultados no cumplen con los límites de aceptación, el Jefe de Microbiología es el encargado de informar al jefe de Investigación y Desarrollo, quien a su vez notifica al gerente general los resultados del análisis, para que este último:
5. Autorice remuestrear de nuevo la materia prima, para reanalizarla.
6. Aumente el tamaño de muestra de materia prima analizada.
7. Autorice el rechazo o descarte del lote de materia prima.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de análisis microbiológico de materias primas</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-010
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

Documento controlado, prohibida su reproducción parcial o total sin autorización.

Página 2 de 2

**PRECAUCIONES**

No aplica

**CONTROL DE CAMBIOS**

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			



<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento para desarrollo de productos nuevos</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-011
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**OBJETIVO**

Contar con un procedimiento que defina las acciones a seguir para el desarrollo de tabletas recubiertas como producto nuevo para garantizar la adecuada documentación y seguimiento de cada una de las acciones.

**RESPONSABILIDAD**

Es responsabilidad del Jefe de Investigación y Desarrollo, Asistente de Productos Nuevos, Gerente de Producción, Gerente de Garantía de Calidad, Gerente de Mercadeo y Ventas, y personal involucrado velar por el cumplimiento de este manual.

**ALCANCE**

Aplica para el área de investigación y desarrollo de la organización.

**Desarrollo:**

- Se generarán las fórmulas preliminares para evaluar las mismas en los procesos de manufactura, desempeño y análisis. Se verificará que no exista incompatibilidad entre los componentes.
- Se deberá dejar documentado en el formato de hoja de desarrollo Reg-In-009, en totalidad de los cambios necesarios en cuanto a cantidades y componentes hasta obtener una fórmula final.

**Descripción de los ingredientes activos:**

Se describirán las características físicas y químicas de cada uno de los ingredientes activos, como sigue:

- Nombre internacional
- Nombre químico
- Número de CAS
- Fórmula molecular
- Peso molecular
- Forma física
- Características organolépticas
- Solubilidad

**Descripción del producto**

Debe contener la forma farmacéutica, concentración por unidad de dosis, características organolépticas, características físicas, empaque primario, empaque secundario y condiciones de almacenamiento.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento para desarrollo de productos nuevos</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-011
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

## Composición y métodos de fabricación

### Fórmula Preliminar

Debe elaborarse conteniendo los datos establecidos en el Formato Maestro de fórmula preliminar Reg- In-010.

### Envase

Envase primario, envase secundario, incluyendo los planos en los casos que aplique.

### Proveedores

Para los componentes activos de la formula se deberá indicar el proveedor(es).

### Criterios de Aprobación o rechazo:

Se basa en el cumplimiento o no de las especificaciones para todos los parámetros analíticos, tanto para el análisis inicial como para los análisis de estabilidad a los diferentes intervalos de tiempo.

### Control de materias primas

Principio(s) activo(s)

### Especificaciones

Métodos de análisis

- Organolépticos
- Físicas
- Pureza
- Identificación
- Valoración

### Excipientes

Farmacopeicos: Se deberá indicar la farmacopea de referencia en la cual se encuentra incluido.

No farmacopeicos: Investigarlos.

## ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO

### 1. Especificaciones

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento para desarrollo de productos nuevos</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-011
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

## 2. Métodos de análisis

- Físicos
- Químicos
- Microbiológicos

## DESARROLLO DE ANÁLISIS

### PROCEDIMIENTO:

El desarrollo de una técnica de análisis comprende los siguientes aspectos, los cuales son realizados por el Jefe de Investigación y Desarrollo:

1. Investiga en la bibliografía disponible, la estructura química de la sustancia o los componentes químicos del producto en estudio.
2. Define las características físicas y químicas de la materia prima o producto, en base a la revisión de la bibliografía disponible.
3. Define los equipos y reactivos necesarios para realizar los análisis y definir los análisis externos requeridos.
4. Realiza las pruebas de los métodos de análisis correspondientes.
5. Escribir los métodos de análisis.

## DESARROLLO DE TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

El Jefe de Investigación y Desarrollo, solicita y da seguimiento a la obtención de lo siguiente:

1. Certificado de la materia prima con el Asistente de Planificación y Logística del Departamento de Producción.
2. Muestra de la materia prima con el Jefe de Inspección.
3. Información técnica del proveedor sobre la materia prima con la Gerencia de Producción o con el Jefe de Planificación y logística.
4. Producto de la competencia.
5. Estándar primario o secundario.
6. Información de la bibliografía disponible referente a las características de la materia prima. Deberá consultarse, como mínimo, los siguientes libros de la edición más reciente disponible:

6.1 Farmacopeas.

6.2 Index Merck.

6.3 Libros de química inorgánica y química orgánica

6.4 Libro de AOAC (CEGIMED).

6.5 Centros de Información como Cegimed, Control de Medicamentos, Bibliotecas de las Universidades Nacionales. Información en Internet. Información de la Competencia (PLM).

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento para desarrollo de productos nuevos</b> <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-011
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

7. Evaluación de los análisis requeridos con el apoyo del Asistente de investigación y desarrollo. Dentro de los parámetros a evaluar se encuentran:

### Físicos

- Apariencia.
- Color.
- Olor.
- Sabor.
- Pérdida por secado.
- Contenido de agua.
- Solubilidad.
- Rotación óptica específica.
- Determinación de pH.

### Químicos

Identificación por precipitación.

Identificación por absorción de luz UV/Visible, espectrofotometría infrarroja, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) respecto a un estándar o producto de la competencia.

Investigación de contaminantes según lo investigado como: metales pesados, cloruros, sulfato y otros.

Evaluar el método de cuantificación considerando:

Aplicar la técnica de análisis tal como indica la monografía investigada.

Adaptar la técnica del proveedor previo a consultas con el soporte técnico.

Evaluar las condiciones de riesgo en el análisis, como inestabilidad de la materia prima a la luz, aire, calor, humedad, agua y adquirir cristalería y equipo para la conservación de condiciones especiales.

8. Escribir la técnica analítica según el formato autorizado Reg-In-015.

11. Escribir el formato de reporte según el formato autorizado Reg-In-016.

12. Revisar el formato de reporte y la técnica; analítica consideración los ensayos realizados y las correcciones necesarias.

13. Verificar que toda la información generada esté debidamente documentada en los registros correspondientes.

14. Aprobar por su parte la técnica de análisis desarrollada y el formato de reporte y trasladarlo para su revisión y autorización a la gerencia de Calidad.

15. Una vez analizada la materia prima, revisar la totalidad de análisis y trasladarlo al Laboratorio Analítico para su resolución.

16. Archivar el formato de reporte autorizado y la metodología analítica y trasladarla a Aseguramiento de Calidad para su posterior validación.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento para desarrollo de productos nuevos</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-011
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

17. Adjuntar una copia de la técnica de análisis y del formato de reporte al historial de desarrollo del producto.

## **DESARROLLO DE TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE PRODUCTO**

El Jefe de Investigación y Desarrollo procede a:

1. Investigar el producto de la competencia.
2. Reunir toda la información bibliográfica disponible referente a las características del producto nuevo y el material de envase.
3. Revisar la fórmula; considerar entre otros aspectos, concentración, colores y sabores.
5. Desarrollar la metodología analítica para el producto tomando como referencia, en primera instancia, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Británica, la Farmacopea Japonesa, otras farmacopeas u otra bibliografía disponible.
6. Ejecutar el análisis físico del producto de la competencia, con apoyo del Asistente de investigación y desarrollo.
7. Elaborar la primera propuesta de la técnica de análisis en base a la metodología analítica. (Reg-In-015).
8. Elaborar el primer boceto de formato de reporte de "producto en proceso" y de "producto terminado" (Reg-In-016).
9. Elaborar un placebo del producto a analizar.
10. Analizar con el apoyo del Asistente de Investigación y Desarrollo, el producto nuevo y el producto de la competencia; usar un estándar primario o un estándar secundario.
11. Si se identifica interferencia de los excipientes del producto, hacer los cambios necesarios a la técnica de análisis con el visto bueno de la Gerencia de Garantía de Calidad.
12. Trasladar la metodología a Aseguramiento de Calidad para su posterior validación.
13. Elaborar y autorizar el formato final de reporte de producto en proceso y terminado, para ser trasladado a la Gerencia de Garantía de Calidad para su revisión y autorización.
14. Emitir una copia del formato de reporte autorizada para su uso en el laboratorio analítico.
15. Archivar una copia completa en el historial del producto.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Se deberá colocar toda la información bibliográfica que se utilizó como referencia, Farmacopeas internacionales, Entidades de otros países, artículos científicos, información distribuida por el proveedor y otros.

## **PRECAUCIONES**

No aplica.

LOGO	<b>Procedimiento para desarrollo de productos nuevos</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-011
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

### CONTROL DE CAMBIOS

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de acciones correctivas y preventivas</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-012
		<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

**OBJETIVO**

Establecer el procedimiento para identificar, analizar y eliminar las causas de las no conformidades encontradas, posibles problemas potenciales que se puedan presentar u oportunidades de mejora en el proceso de tabletas recubiertas, con el fin de mejorar y tomar las acciones correctivas, preventivas y de mejora apropiadas para evitar su reincidencia, ocurrencia y evidenciar el mejoramiento continuo.

**ALCANCE**

El procedimiento es aplicable a las acciones correctivas y preventivas dentro del proceso de la manufactura de tabletas recubiertas.

**RESPONSABILIDAD**

Es responsabilidad del Jefe de Investigación y Desarrollo, Asistente de Investigación y Desarrollo de Producción de Productos Nuevos, Gerente de Producción, Gerente de Garantía de Calidad, Gerente de Mercadeo y Ventas, y personal involucrado velar por el cumplimiento de este manual.

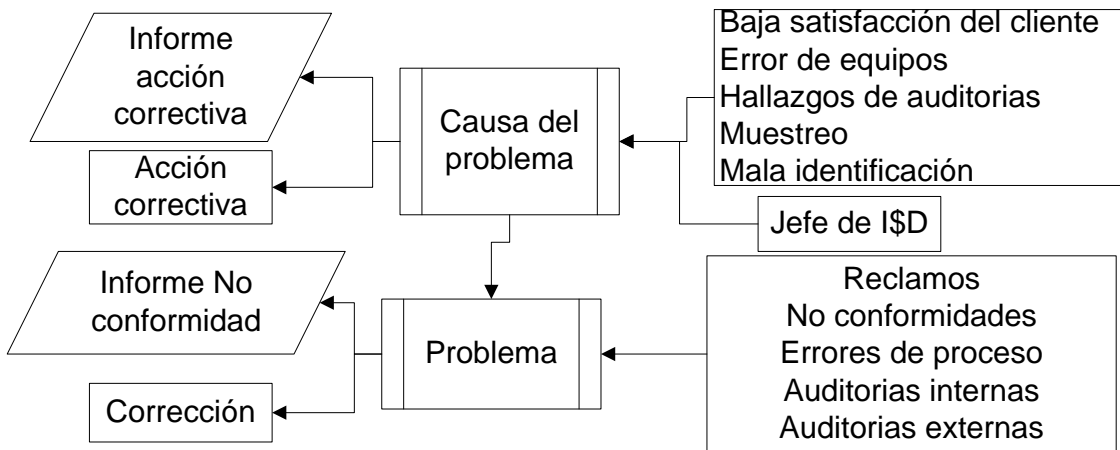
**PROCEDIMIENTO DE ACCIONES CORRECTIVAS**

La aparición de los problemas o *No Conformidades*, tiene siempre una causa que los genera. Los controles aplicados para la identificación, registro, y aplicación de las correcciones sobre el producto no conforme o problema se definen en el *procedimiento de producto no conforme* Pr-In-005.

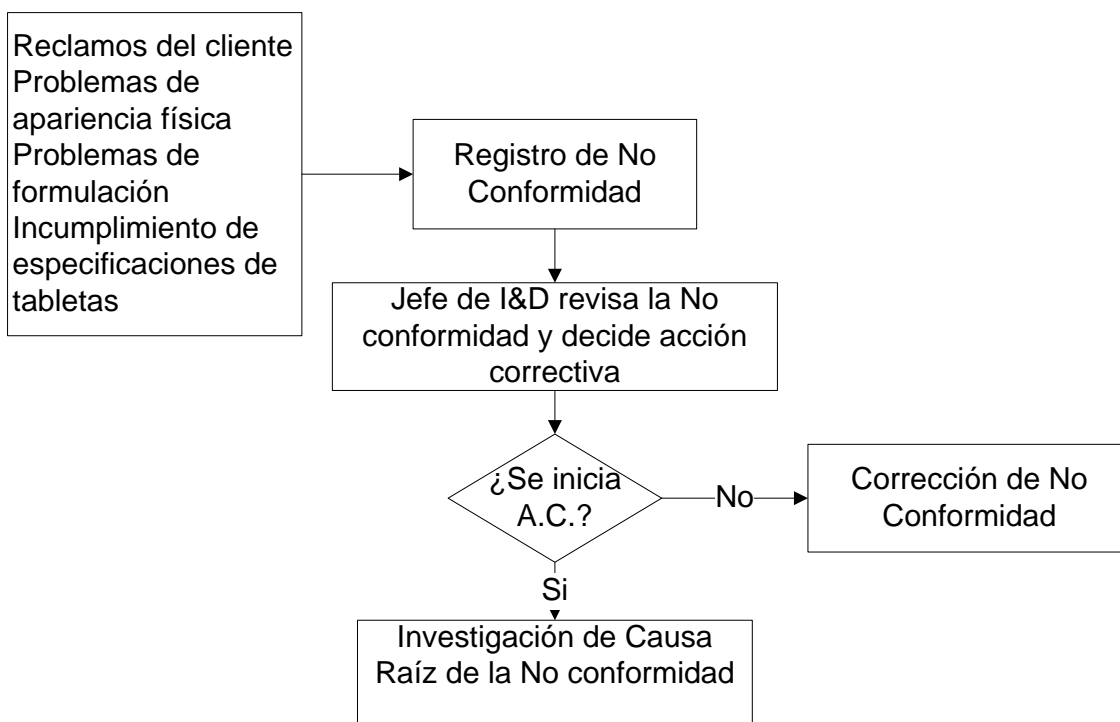
El jefe de investigación y desarrollo es el responsable de todas las acciones correctivas iniciadas por el personal de investigación y desarrollo. Así mismo el Gerente de Garantía de Calidad tiene la autoridad para decidir sobre la necesidad de iniciar acciones correctivas, especialmente en los casos de repetición continuada de los problemas.

<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de acciones correctivas y preventivas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-012
	<b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Versión:</b> 1
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017

Diagrama del proceso general de acciones correctivas



Proceso de adopción de acciones correctivas



**PROCEDIMIENTO DE ACCIONES PREVENTIVAS**

Las acciones preventivas se inician cuando algún miembro del área de Investigación y Desarrollo identifica algún aspecto del proceso que afecte el Sistema de Gestión de la Calidad y puede provocar no conformidades. El



<b>LOGO</b>	<b>Procedimiento de acciones correctivas y preventivas</b>  <b>Tabletas Recubiertas</b>	<b>Identificación:</b> Pr-In-012	96
		<b>Versión:</b> 1	
		<b>Inicio de vigencia:</b> 11/2017	

Documento controlado, prohibida su reproducción parcial o total sin autorización.

Página 3 de 3

proceso para iniciar acciones preventivas es el mismo que en caso de las acciones correctivas, con la justificación de que no existe una No Conformidad.

## DESARROLLO Y CIERRE DE LAS ACCIONES PREVENTIVAS

Los métodos y criterios para el desarrollo y cierre de las acciones preventivas son análogos al de las acciones correctivas, con la excepción de que cada registro tiene una identificación con un código específico. El informe de acción preventiva dispone de un expediente específico para documentar las acciones a tomar. Se debe colocar los detalles de la metodología usar para nombrar equipos. Para la realización de las acciones correctivas se aplica el mismo procedimiento de lo realizado.

## PRECAUCIONES

No aplica.

## CONTROL DE CAMBIOS

Estado	Fecha de Inicio de vigencia	Revisión	Descripción del cambio realizado	Realizó	Revisó	Aprobó
Vigente	10/2017	0	Ninguna (Primera versión).			

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			

# REGISTROS

<b>PERFIL DE PUESTO DE ASISTENTE DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO</b>	
Nombre del puesto	Asistente de Investigación y desarrollo
Código de puesto	
Número de ocupantes	
Categoría del puesto	
Área	

<b>Propósito general del puesto</b>

<b>Objetivos de medición del puesto</b>

<b>Especificaciones del puesto</b>
<b>Educación:</b>
<b>Conocimientos:</b>
<b>Experiencia:</b>
<b>Competencia/Habilidades:</b>
<b>Perfil del puesto:</b>

<b>Condiciones de tratamiento</b>

<b>Principales funciones</b>
<b>Gestión:</b>
<b>Operativos:</b>
<b>Otras:</b>

	Realizó	Revisó	Aprobó
Nombre:	Asistente de I&D	Jefe de I&D	Gerente de Garantía de calidad
Fecha:			
Firma:			

Reg-In-001

<b>PROGRAMA DE AUDITORÍA</b>			
Empresa			
Criterios de Auditoría			
Objetivo			
Alcance			
Frecuencia			
Responsable			
No. De auditores			
Equipo auditor		Auditor líder	
		Auditor Interno 1	
		Auditor Interno 2	
Fecha de inicio del sistema			
<b>Área</b>	<b>Actividad</b>	<b>Auditor</b>	<b>Fecha</b>
Realizado por	Aprobado por	Revisado por	
Auditor Interno 1	Auditor líder	Dirección	

Reg-IN-002

PLAN DE AUDITORÍA			
<b>OBJETIVOS:</b>			
<b>ALCANCE:</b>			
<b>Criterio de auditoría:</b>			
<b>EQUIPO AUDITOR</b>	Auditor Líder: <u>XXX</u> (f)		
	Auditor Interno: <u>XXX</u> (f)		
	Auditor Interno: <u>XXX</u> (f)		
<b>Plan de Auditoria</b>	<b>DEPARTAMENTO AUDITADO</b>		
	<b>JEFE DE DEPARTAMENTO</b>		

No.	Área	Actividad	Responsable	Actividad/Proceso	Auditor	Fecha	Hora reunión de apertura	Hora reunión de cierre
1	INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		ASISTENTE DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO					
2								
3								
4								
5								
6								
7			JEFE DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO					
8								
9								
10								
11								
12								
13								

(f) \_\_\_\_\_  
Elaborado por:(f) \_\_\_\_\_  
Aprobado por:

Reg-In-003

<b>PERFIL DE PUESTO DE UN AUDITOR</b>	
Objetivo	
Cargo	Auditor líder
Dependencia	
Reporta a	
Educación	
Formación como auditor	
Experiencia laboral	
Experiencia en Calidad	
Experiencia en auditorias	
Habilidades	
Atributos	
Responsabilidades	
Otros:	

<b>REALIZACIÓN DE AUDITORÍA IN SITU</b>		
<b>Observación</b>		
<b>Área</b>	<b>Actividad</b>	<b>Respuesta/Hallazgo</b>
<b>Entrevista</b>		
<b>Auditado</b>	<b>Preguntas abiertas</b>	<b>Respuesta/Hallazgo</b>
<b>Documentación</b>		
<b>Revisión</b>	<b>Actividad</b>	<b>Hallazgo</b>



002-2017	<b>LISTA DE VERIFICACIÓN DE EDIFICIOS E INSTALACIONES</b>			
No.	Criterio	Si	No	N/A
1	¿Está diseñado el edificio de tal manera que facilite la limpieza, mantenimiento y ejecución apropiada de las operaciones?			
2	¿Los espacios libres (exteriores) y no productivos pertenecientes a la empresa ¿se encuentran en condiciones de orden y limpieza?			
3	¿Las vías de acceso interno a las instalaciones ¿están pavimentadas o construidas de manera tal que el polvo no sea fuente de contaminación en el interior de la planta?			
4	¿Se encuentran actualizados los planos y diagramas de las instalaciones y edificio?			
5	¿Existen procedimientos, programa y registros del mantenimiento realizado a las instalaciones y edificios?			
6	¿Está diseñado y equipado el edificio de tal forma que ofrezca la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales?			
7	¿Está diseñado el edificio, de tal manera que permita el flujo de materiales, procesos y personal evitando la confusión, contaminación y errores?			
8	¿Están las áreas de acceso restringido debidamente delimitadas e identificadas?			
9	¿Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no se utilizan como áreas de paso?			
10	¿Los pasillos de circulación se encuentran libres de materiales, productos y equipo?			
11	¿Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación, para la producción y almacenamiento, están acordes con los requerimientos del producto?			
12	¿Los equipos y materiales están ubicados de tal forma que eviten el riesgo de confusión, contaminación cruzada y omisión entre los distintos productos y sus componentes en cualquiera de las operaciones de producción, control y almacenamiento?			
12	¿Son las áreas de almacenamiento, producción y control de calidad exclusivas para el uso previsto y se mantienen libres de objetos y materiales extraños al proceso?			
13	¿Las tuberías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios, están diseñados y ubicados de tal forma que faciliten la limpieza?			
14	¿Dispone el edificio de extintores adecuados a las áreas y se encuentran estos ubicados en lugares estratégicos?			
15	¿Dispone de drenajes para evitar la contracorriente?			
16	¿Cuenta con reposaderas o tapas de tipo sanitario?			
17	¿Se supervisa el ingreso de personas ajenas a estas áreas?			

<b>HALLAZGOS DE AUDITORÍA</b>			
<b>FECHA</b>			<b>INFORME DE AUDITORIA No.</b>
<b>OBJETIVOS</b>			
<b>ALCANCE</b>			
<b>PLAN DE AUDITORIA No.</b>		<b>FECHA DE AUDITORÍA:</b>	
<b>AUDITORIA PREVIA No.</b>			
<b>DOCUMENTOS DE REFERENCIA</b>			
<b>EQUIPO AUDITOR:</b>	Auditor Líder: XXX		(f)
	Auditor Interno XXX		(f)
	Auditor Interno XXX		(f)

<b>Hallazgos del área de Investigación y Desarrollo</b>						
<b>No</b>	<b>Descripción</b>	<b>Análisis de causa/ corrección</b>	<b>Responsable</b>	<b>Fecha</b>	<b>Criterio</b>	<b>Requisito</b>
1						
2						
3						
4						
5						
<b>CONCLUSIÓN</b>						
<b>DISTRIBUCIÓN:</b>	Aprobado				JEFE DE ÁREA	

### FORMATO DE DISEÑO DE PRODUCTO

Identificación del producto			
Nombre comercial:			
Nombre genérico:			
Principios activos:			
Forma farmacéutica:	Tabletas recubiertas		
Características físicas			
Color:		Sabor:	
Observaciones especiales:			
Presentaciones			
Ventas:			
MM:			
Empaque primario			
Descripción:			
Proveedor:			
Inversión			
Observaciones:			

---

Gerente de  
Ventas

---

Gerente de  
Garantía de  
Calidad

---

Gerente de  
producción

Reg-In-008

HOJA DE DESARROLLO DE PRODUCTO						
Logo	Industria farmacéutica				Investigación y desarrollo	
					Hoja de desarrollo de producto	
Producto		Lote:			Código:	
Fecha de emisión			Fecha de realización:			
Código	Nombre	Cantidad STD	Cantidad real	No. de lote	Vence	Proveedor
Proceso		Fecha			Firma	

Reg-In-009

## FORMATO MAESTRO DE FÓRMULA

LOGO		Empresa		Investigación y desarrollo	
Producto			Fecha de emisión:		
Código de producto nuevo:			Referencias:		
Lote estándar:			responsable:		
Rendimiento de aceptación:					
No.	Código	Nombre	Cantidad teórica	% de exceso	Cantidad real

Observaciones:

Emisión: \_\_\_\_\_ Vo.Bo. \_\_\_\_\_  
 Asistente de productos nuevos                      Jefe de investigación y desarrollo

Reg-In-010

HOJA DE MANTENIMIENTO DE EQUIPO				
LOGO	Investigación y desarrollo			
	Mantenimiento de equipo			
Nombre del equipo:				Código:
Fecha				
Nombre de la empresa responsable del mantenimiento:				
Teléfono		Persona de contacto:		
Trabajo realizado:				
Condiciones de equipo:				
Técnico de servicios:	Nombre		Firma:	
Responsable interno:	Nombre		Firma:	
Fecha de servicio:		Próxima fecha de servicio:		
Observaciones:				

Reg-In-011

No.	Registro/ Procedimiento	Código	Versión	Vigencia	Estado	Recibo	Entregado

Reg-In-013

## CONTROL DE USO DEL EQUIPO HPLC

Código de equipo: \_\_\_\_\_ mes: \_\_\_\_\_

No.	Fecha:	Producto	Lote	Fase móvil	Responsable
Revisado por:			Fecha y hora:		
Observaciones:					

Reg-In-016



## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El diagrama del proceso de desarrollo de tabletas en el área de Investigación y Desarrollo muestra las interacciones existentes de las diferentes áreas involucradas para realizar un producto nuevo, facilitar la forma de identificar cada una de las etapas que son realizadas en el área y a la vez identificar las partes interesadas de dicho proceso y los documentos relacionados. Esta realización del diagrama fue mediante una observación In situ del proceso, para analizar cómo interactuó cada uno de los equipos, la secuencia de documentos de las actividades y el contexto del proceso. También se realizó una matriz de evaluación FODA para analizar la importancia de implementar dicho sistema de gestión dentro del área.

Al observar la interacción de los documentos existentes y los requisitos que se deben de cumplir para desarrollar tabletas recubierta que evidencien la eficacia del área, los requisitos obligatorios legales (RTCA de Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica, Informe 32) y reglamentarios (USP y BP) se realizó el manual del Sistema de gestión de Calidad basado en la norma ISO 9001:2015 tomando como base procedimientos que se utilizan actualmente por la organización alineándolos a los requisitos de esta norma y agregando información adicional que no se encontraba en dichos documentos, así como registros del uso de equipo e información documentada necesaria para evidenciar la existencia de los procedimientos; los documentos faltantes fueron desarrollados para cumplir los requisitos descritos en esta norma internacional. El alcance del sistema de gestión propuesto abarca el diseño tabletas de recubiertas dentro del área de Investigación y Desarrollo en planta.

A partir de obtener toda la documentación se procedió a realizar la lista maestra de información documentada tal como se puede observar en la tabla No. 1 indicando que el Sistema de Gestión de Calidad propuesto debe contar

con 17 procedimientos y 24 registros obtenidos del análisis, mediciones, uso de equipo, vitales para evidenciar la eficacia del Sistema de Gestión.

Después de contar con todo el diseño del Sistema de Gestión, y determinar cuáles son las actividades del proceso de desarrollo de tabletas en investigación y desarrollo, distribución de responsabilidades y evaluación de sistemas existentes en la organización, tal como se muestra en el diagrama No. 6 del proceso secuencial del plan, se puede poner en marcha la implementación del sistema en modo de prueba. Posteriormente se puede evaluar la eficacia del sistema de gestión a través de la medición de indicadores y evaluaciones internas siguiendo el ciclo PHVA.

La implementación del plan sugerido para la organización tiene una estimación de 36 semanas para que funcione y se mantenga en funcionamiento.

## 8. CONCLUSIONES

1. El diagrama de proceso de tabletas recubiertas permitió identificar cada una de las actividades que realiza el área de Investigación y Desarrollo para desarrollar un producto nuevo y determinar las partes interesadas internas.
2. La lista maestra de información documentada cuenta con 24 documentos que permiten llevar un control de todos los procedimientos y registros existentes en el Sistema de Gestión de Calidad, que son elaborados, revisados con el número de copias autorizadas.
3. El tiempo estimado para poner en marcha el Sistema de Gestión de Calidad propuesto es de aproximadamente 36 semanas; ello concluye la revisión de los documentos existentes y la realización los documentos faltantes.
4. El manual de calidad elaborado tiene la estructura fundamental de la propuesta del Sistema de Gestión de Calidad que cumple con las especificaciones de la Norma Internacional ISO 9,001:2015 para el proceso de desarrollo de tabletas en el área de Investigación y Desarrollo.

## 9. RECOMENDACIONES

1. Iniciar el proceso de implementación del Sistema de Gestión de calidad propuesto en dicho proceso estudiado.
2. Extender el sistema de Gestión de Calidad basado en la Norma Internacional ISO 9001:2015 para el resto de procesos de la Planta de “Industria Farmacéutica”.
3. Realizar el análisis de identificación de todas las partes interesadas para mejorar las especificaciones de entrada en los procesos.
4. Evaluar y capacitar constantemente al equipo de Auditoría que evalúa el Sistema de Gestión.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Agencia Española de medicamentos y productos Sanitarios. (2017). *Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad*. Recuperado el 24 de agosto del 2017 de <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 2 Breña, Mirtha. (2005). *Diseño y desarrollo de una formulación para gemfibrozilo 600mg tableta recubierta [Tesis de Licenciada en Química Farmacéutica]*. Universidad Mayor de San Marcos. Perú. recuperado el 18 de agosto de 2017 de [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/2603/1/Bre%C3%B1a\\_fm.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/2603/1/Bre%C3%B1a_fm.pdf)
- 3 British Pharmacopoeia. (2009). Excipientes (6a. Ed). edición. *Farmacopea Británica*. Londres.
- 4 Colorcon. (2015). *Presentación de Tabletas recubiertas*. Recuperado el 18 de agosto de 2017 de <https://www.colorcon.com/spanish/products-formulation/all-products/excipients/tablets>
- 5 Comité Europeo de Normalización. Asociación Española de Normalización y Certificación. (2015). *Sistemas de Gestión de la Calidad Norma ISO 9001:2017*. Madrid, España. AENOR.
- 6 Comité Técnico de Normalización No. 50. (1997). *Norma ISO 5127/6 Documentación e información*. España. Comité Técnico.
- 7 Comité Técnico ISO/TC 46. (2001). *Norma ISO 15489-1 "Información y documentación- Gestions de documentos de archivos*. Suiza. Comité Técnico.
- 8 Corral, Justo (2013). *Guía para la formulación magistral de medicamentos*. Universidad Complutense. Madrid, España. [Tesis doctoral] Recuperado el 30 de agosto de 2017 de <http://eprints.ucm.es/22401/1/T34666.pdf>
- 9 Empaque primario de medicamentos ISO 15378:2011. (s.f.). *Materiales para envase primario de medicamentos*. Norma Técnica Ecuatoriana. Ecuador: Instituto ecuatoriano de Normalización.
- 10 Escuela Avanzada Española Business School. (2017). *Retos en Supply Chain*. Recuperado el 10 de agosto de 2017 de <http://retos-operaciones-logistica.eae.es/definicion-especificaciones-y-estructura-de-un-manual-de-calidad/>
- 11 Farmacopea de los Estados Unidos. (2007). *Farmacopea de Estados Unidos de America*. Estados Unidos. The united states Pharmacopeial convention
- 12 Farmacotecnia. (2015). *Tecnología Farmacéutica de medicamentos sólidos*. Recuperado el 12 de agosto de 2017 de <http://farmacotecnia1solidos.blogspot.com/p/metodos-y-maquinas-para-elaboracion-de.html>

- 13 Food & drugs administration.(FDA). (1997) *Pruebas de disolución*. Recuperado el 12 de agosto de 2017 de <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070237.pdf>
- 14 FDA. (s.f.). *U.S. Food & Drug Administration* . Metodos de disolución. Recuperado el 24 de agosto de 2017 de [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp\\_getallData.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm)
- 15 FQUIM (s.f.). Facultad de Química. *Tabletas o comprimidos*. UNAM, México. Recuperado el 18 de agosto de 2017 de [http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tabletas-ProfAbrahamFaustino\\_15415.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tabletas-ProfAbrahamFaustino_15415.pdf)
- 16 Facultad de Química. (s.f.) *Tabletas*. UNAM, México. Recuperado el 18 de agosto de 2017 de [http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tema2-parte3-tabletas\\_15418.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tema2-parte3-tabletas_15418.pdf)
- 17 Gary D., C. (2009). *Química Analítica* (6º. ed.). México: Mc Graw Hill.
- 18 Gennaro, A. R. (2003). *Remington Farmacia* (20 ed.). México: Médica Panamericana.
- 19 Geocities. (s.f.). *Formas Farmacéuticas sólidas*. Obtenido de Granulados y tabletas. Recuperado el 18 de agosto de 2017 de <http://www.geocities.ws/tecnofarma/comprimidos.htm>
- 20 Instant Support Professional Edition, ISPE. (s.f.). *Connecting Pharmaceutical Knowledge*. Recuperado el 18 de Agosto de 2017 de <http://www.ispe.org/publications-guidance-documents/risk-mapp-management-plan-second-edition>
- 21 International conference on harmonization of technical. (2017) (s.f.). *Tabletas*. Recuperado el 24 de agosto del 2017 de <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
- 22 Lara E. (2014). *Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad*. recuperado el 18 de agosto de 2017 de [https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP\\_JUNIO\\_2014\\_VF.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf)
- 23 Lloyd's Register Quality Assurance (2017). *Sistemas de Gestion de Calidad*. Recuperado el 19 de agosto de 2017 en <http://www.lrqa.es/certificaciones/iso-9001-norma-calidad/>
- 24 Maryadele, O. J. (2013). *Index MERCK and encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*,. (P. E. Heclelman, P. H. Dobbelaar, & K. J. Roman, Edits.) Cambridge CB4: The royal society of Chemistry.
- 25 Medicamentos Innovadores. (2009). *Plataforma Tecnológica Española*. Recuperado el 22 de agosto de 2017 de <https://www.medicamentos-innovadores.org/es/node/188>

- 26 Mireira, O. (2010). *Materiales de cursos abiertos*. Recuperado el 22 de agosto de 2017 de <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.04-Preformulacio%20de%20medicaments.pdf>
- 27 Alonso, A. (2008). *Norma ISO 15489 Un Marco sistematico de buenas prácticas de gestión de documental en las organizaciones. España*
- 28 Norma de gestion de calidad ISO 9000. (2005). *Sistemas de Gestión de la calidad*. Ginebra. Comité Técnico.
- 29 Organización Mundial de la Salud, C. d. (1992). *Informe 32 "Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas"*. (O. P. Salud, Trad.) Suiza: OMS.
- 30 Organización panamericana de la salud. (2008). *Informe 32*. recuperado el 23 de agosto de 2017 de [http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/1\\_Anexo\\_1\\_informe\\_32](http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/1_Anexo_1_informe_32)
- 31 Pino P. (1983). *Espectrofotometría UV*. Recuperado el 18 de agosto de 2017 de [https://books.google.com.gt/books?id=0NpJIN95G-kC&pg=PA123&dq=Espectrofotometria+UV&hl=es&sa=X&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Espectrofotometria%20UV&f=false](https://books.google.com.gt/books?id=0NpJIN95G-kC&pg=PA123&dq=Espectrofotometria+UV&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=Espectrofotometria%20UV&f=false)
- 32 Raymond, C., Sheskey, P., & Wellwe, P. (2003). *Handbook of pharmaceutical excipients* (4o. ed.). London: Science and practice.
- 33 Reglamento Técnico Centroamericano. (2007). *Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica*. Guatemala, Comité Técnico.
- 34 Volonté M. (2013). *Análisis Farmacéutico*. Argentina: Universidad de la Plata.

## 11. ANEXOS

Tabla No. 3: Matriz de evaluación FODA

<b>Fortalezas</b>	<b>Oportunidades</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ya se cuenta con bastante información documental.</li> <li>• Disposición de cambio del personal</li> <li>• Existencia de abundantes materiales</li> <li>• Apoyo de la dirección al cambio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abordar Riesgos y oportunidades asociados al proceso de tabletas recubiertas</li> <li>• Aumentar la satisfacción a los clientes</li> <li>• Capacidad de demostrar la conformidad con requisitos del Sistema de Gestión de calidad</li> <li>• Abordar un sistema con estructura de alto nivel.</li> <li>• Fácil integración de otros sistemas de Gestión</li> <li>• Incrementar el alcance del mercado.</li> </ul>
<b>Debilidades</b>	<b>Amenazas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poco tiempo de capacitación al personal</li> <li>• Sobre carga de trabajo para implementar el sistema de Gestión.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imposición de los trabajadores.</li> <li>• Diferencias de liderazgo</li> <li>• Poco conocimiento de normativas legales.</li> </ul>

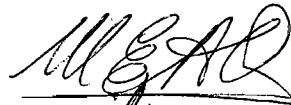
Fuente: Elaboración Propia





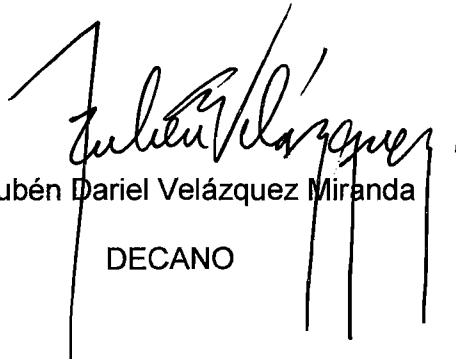
Nimsi Leví Chiquitó Chile

AUTOR



MSc. María Ernestina Ardón Quezada

DIRECTORA



Dr. Rubén Daríel Velázquez Miranda

DECANO