

Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE QUIMICA



**CONSIDERACIONES DE DISEÑO, CONSTRUCCION
Y CONTROL DE PRODUCCION PARA EVITAR CON-
TAMINACIONES EN LA ELABORACION DE JARABES
Y SUSPENSIONES EN LA INDUSTRIA FARMA-
CEUTICA.**

**TESIS DONADA POR
D. C. B. - UNAM**

**MONOGRAFIA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A**

JOSE ANTONIO VELAZQUEZ OCADIZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMPERAMEN TO PASANTES Y
FAC. DE QUIMICA**

PRESIDENTE: PROF. ENRIQUE GARCIA GALIANO PEREZ
VOCAL: PROF. RAMON VILCHIS ZIMBRON
SECRETARIO: PROF. CARLOS DOORMAN MONTERO
1er SUPLENTE: PROF. HECTOR JARA PARJEAT
2do SUPLENTE PROF. RICARDO BERNAL CASTILAZO

Sitio donde se desarrollo el tem:

Laboratorios The Sydney Ross Co. S. A.

SUSTENTANTE: JOSE ANTONIO VELAZQUEZ OCADIZ

ASESOR: Q. ENRIQUE GARCIA GALIANO PEREZ

INDICE

		Pág.
CAPITULO I	Introducción	1
CAPITULO II	Generalidades	3
	- Preparación	5
	- Conservación	9
	- Jarabes USP	11
	- Jarabes no oficiales	12
CAPITULO III	Local (edificio e instalaciones) ...	17
	- Lineamientos de diseño y construcción	17
	a).- Areas de cuarentena y rechazo	27
	b).- Areas de: Almacenamiento, producción, operaciones - de control y laboratorio, limpieza y mantenimiento	28
	c).- Condiciones de humedad, temperatura y sistemas de aire	30
	d).- Iluminación y pruebas de medio ambiente	33
	- Construcción y distribución de facilidades para manufactura y empaques	36
	a).- Paredes	36
	b).- Pisos, techos, puertas y ventas	37
	c).- Limpieza y mantenimiento e instalaciones sanitarias	40
	d).- Plomería	42
CAPITULO IV	Equipo	45
	- Colocación e identificación	48
	- Móvil y de llenado	50
	- Tanques, tuberías y control de flujo	52
	- Bombas, filtros, balanzas y básculas	55
	- Limpieza y mantenimiento	57
	- Instructivos de limpieza	63-67

	Pág.
CAPITULO V	
Personal	68
- Requisitos generales y <u>responsa</u> bilidades.....	69
- Capacitación y adiestramiento.....	72
- Prácticas sanitarias.....	76
- Higiene personal.....	77
- Indumentaria.....	79
- Program de seguridad.....	81
 CAPITULO VI	
Almacenaje	84
- Componentes.....	84
- Especificaciones para <u>materias</u> primas.....	86
- Departamento de recepción de <u>ma</u> teriales.....	88
- Registros de laboratorio.....	98
a).- Tarjeta de materias primas.....	99
b).- Control de etiquetas de aceptación.....	99
c).- Despacho de materias primas.....	100
d).- Registro de componentes.....	102
e).- Registro de recipientes y proveedores de componentes.....	103
- Registros y procedimientos de distribución.....	107
a).- Archivo de cajas.....	111
 CAPITULO VII	
- Registros y procedimientos de producción y control.....	113
- Requisitos para la preparación de la fórmula maestra.....	115
- Registros de producción y control de partida.....	..
- Sistemas numéricas de identifica- ción de material.....	131
- Procedimientos de producción y control.....	134
- Operaciones críticas para <u>manufac</u> tura.....	137
- Recipientes, líneas y equipo.....	138
- Controles en proceso.....	144
a).- Control de proceso.....	145
b).- Datos de acondicionamiento.....	146
c).- Control de reconciliación.....	146
- Producto farmacéutico regresado.....	154

	Pág.
- Recipientes para el producto.....	155
a).- Especificaciones para recipientes y tapas.....	157
- Empaque y etiquetado.....	159
- Fórmula de empaque de partida.....	161
- Orden de empaque.....	162
CAPITULO VIII	
Controles de laboratorio.....	179
- Registros maestros.....	180
a).- Procedimientos de muestreo.....	182
b).- Muestras de reserva.....	183
c).- Pruebas de producto.....	187
d).- Muestras de reserva (producto terminado).....	195
- Registros de producción y control de lotes.....	196
a).- Archivo de rechazo.....	199
- Estabilidad.....	201
a).- Vidrio y plástico.....	210
b).- Metal.....	211
- Fecha de caducidad.....	214
- Archivo de quejas.....	218
CAPITULO IX	
Conclusiones.....	222
CAPITULO X	
Bibliografía.....	223

CAPITULO I

INTRODUCCION.

La industria farmacéutica se puede definir como un medio de producción de bienes de consumo con propiedades terapéuticas. De aquí deriva la importancia social de esta, pues sus productos están destinados a la conservación y restitución de la salud. Aunque la Industria Farmacéutica Mexicana en la actualidad goza de una buena imagen, no debemos olvidar que en el pasado se ha visto envuelta en casos lamentables, en los que, involuntariamente, se causó daños a la salud, o incluso, se produjo la muerte de personas que consumieron productos farmacéuticos contaminados, o que no habían sido elaborados de acuerdo a las especificaciones. Debido a esto es importante que tener un producto de la mejor calidad posible, haciéndolo además competitivo con respecto a productos similares que existan en el mercado, con nombres distintos, pero que tienen composiciones y efectos parecidos, por lo que el impacto de las ventas dependerá en gran medida de la reputación por la calidad de un producto específico.

Una razón más para estar preocupados por la calidad de nuestros productos es que esta es muy intensamente vigilada y reglamentada por el gobierno ya que los problemas de salud de los miembros de la comunidad hacen necesaria la intervención -

de esto. De aquí la existencia de requisitos y reglamentaciones específicas. El gobierno puede incluso llegar a cerrar — una planta, a través de inspectores asignados por él, y si ésta no levanta sus niveles de calidad no se le permitirá seguir produciendo hasta que de las garantías suficientes de ella.

Tomando en cuenta lo anterior el presente trabajo trata de contribuir en todos los aspectos de la elaboración de productos farmacéuticos, y en particular a jarabes y suspensiones, sugiriendo probables métodos y prácticas con el fin de reducir al mínimo los riesgos de que productos, que serían un peligro para la salud, sean distribuidos y consecuentemente consumidos por la comunidad. Esta relacionado con pasos involucrados en la manufactura, proceso, empaque, controles de laboratorio, equipo, personal, local, manejo de materias primas y material de empaque y operaciones auxiliares como limpieza y mantenimiento. Asimismo trata de conseguir, a través de lo que propone, que los productos que se elaboren tengan las características de calidad y pureza que se dice que poseen y que sean de la seguridad y eficacia que la ley exige, no solamente por cumplir con esta, sino principalmente como un asunto de conciencia y de ética profesional ya que el mayor interés de la misma es la salud y seguridad de las personas que consumen dichos productos.

CAPITULO II

GENERALIDADES

JARABES

Los jarabes son soluciones concentradas de sacarosa en agua o líquidos acuosos. En la elaboración de la solución de sacarosa, si se emplea solo agua purificada, la preparación se llama simplemente jarabe o jarabe simple; si al líquido acuoso se le agregan sustancias medicinales, se le denomina jarabe agdicinal. El jarabe saborizante no tiene propiedades medicinales, sino contiene diferentes sustancias aromáticas o de sabor agradable y sirve de vehículo para la preparación de recetas.

En la preparación de recetas, los jarabes saborizantes ofrecen buenas oportunidades como vehículos y son fácilmente aceptados por los niños y los adultos. Como los jarabes contienen muy poca cantidad de alcohol o no la contienen, son preferidos a los elixires, sobre todo para los niños. Por su falta de alcohol, se hacen insuperables como disolventes para las sustancias hidrosolubles. Disimulan el sabor desagradable de las drogas salinas; en este respecto, los jarabes de frambuesa y de regaliz son los más convenientes. El jarabe de goma, a causa de su carácter coloidal, se usa como vehículo para disimular el sabor desagradable de muchas sustancias medicinales.

En la preparación de los jarabes, es necesario emplear sacarosa selecta, agua purificada, sin sustancias extrañas, y-

recipientes y envases limpios; además, es preciso prepararlos con cuidado para evitar la contaminación, y que se puedan conservar permanentemente.

Es importante que la concentración de sacarosa se acerque a la saturación, aunque sin llegar a ella. En solución diluida, la sacarosa provee una excelente sustancia nutritiva para muchos microorganismos. En cambio la solución concentrada -retarda su desarrollo. Sin embargo, en condiciones de temperatura cambiante, la solución saturada puede originar la cristalización de una parte de la sacarosa.

Si en la preparación de los jarabes se usa el calor, se produce inversión de una pequeña parte de la sacarosa. Los ácidos aceleran considerablemente la inversión de la sacarosa: el ión H^+ cataliza esta reacción de hidrólisis. El azúcar invertido fermenta más fácilmente que la sacarosa y tiende a adquirir color oscuro; pero la dextrosa y la levulosa, azúcares reductores que se forman en el jarabe en virtud de la inversión, retardan la oxidación de otras sustancias.

La levulosa que se forma durante la inversión tiene sabor más dulce que la sacarosa y, por consiguiente, el jarabe -que resulta es más dulce que el original. El poder edulcorante de la levulosa, la sacarosa y la dextrosa se hallan en razón -de 173:100:74. Así, el azúcar invertido es $1/100 (173 + 74) - 1/2 = 1.23$ veces más dulce que la sacarosa. La levulosa que se

forma durante la hidrólisis coopera también al oscurecimiento del color del jarabe. Es sensible al calor y se oscurece fácilmente, sobre todo en solución. Cuando se calienta excesivamente el jarabe o la sacarosa se carameliza.

En un tiempo, se agregaban a la sacarosa azul de prusia o azul de ultramarino para disimular el tinte amarillento producido por ciertas impurezas hoy se ha perfeccionado a tal grado el proceso de fabricación y la calidad del azúcar, que ya no se utilizan dichos colorantes. El azúcar blanco cristalino, llamado en el comercio azúcar granulado, es la variedad más empleada en la elaboración de jarabes. La sacarosa debe estar seca, o se aumenta la cantidad en proporción con tal grado de humedad, para mantener la concentración conveniente del jarabe.

PREPARACION

Hay varios métodos para preparar jarabes, cuya elección dependa de los caracteres físicos y químicos de las sustancias que entren en la preparación. Los cuatro métodos reconocidos oficialmente son: 1) Solución por medio del calor; 2) Agitación sin calor; 3) Adición del líquido medicinal; 4) Lixiviación.

1).- Solución por medio del calor. Este método es el más usual para preparar jarabes, cuando el componente valioso no es volátil ni se descompone con el calor, y cuando se desea la preparación rápida. Por regla general, se añade la sacarosa

al agua destilada o a la solución acuosa, y se calienta hasta que se efectúa la solución, después de lo cual se cuela y se añade bastante agua destilada para obtener el peso o volumen deseado. Si se prepara el jarabe con alguna infusión, decocción o solución acuosa que contenga sustancia orgánica, por lo común conviene calentarlo hasta el punto de ebullición para coagular sustancias albuminosas; éstas se separan subsecuentemente por coladura. Si se dejaran las sustancias albuminosas u otras impurezas, en la estación cálida probablemente fermentaría el jarabe. Los sacarímetros prestan mucha utilidad en la preparación de los jarabes por medio del calor, cuando se conoce el peso específico que ha de tener el jarabe final. Se puede hechar el sacarímetro en el jarabe cuando está hirviendo, con lo cual se determina el grado de concentración sin necesidad de esperar a que enfíe y sin que haya que recalentarlo para concentrarlo aún más. Cuando se haga la lectura del peso específico del jarabe caliente, se ha de hacer la corrección por la diferencia de la temperatura (según la Farmacopea, los pesos específicos se determinan a temperatura de 25°C). No conviene el calentamiento excesivo de jarabes a la temperatura de ebullición, porque se efectúa la inversión de la sacarosa en mayor o menor grado, lo que aumenta la tendencia a la fermentación. No es posible esterilizar los jarabes en la autoclave sin originar algún acaramelamiento, lo cual se nota en el co-

lor amarillento o moreno causado por el caramelo.

2).- Agitación sin calor. Se emplea este método cuando el calor origina pérdida de componentes volátiles valiosos. Para preparar cantidades hasta de dos litros, se debe añadir la sacarosa a la solución acuosa en un frasco que contenga aproximadamente doble volumen que el del jarabe, lo que permite la agitación vigorosa y rápida de la solución. Se debe tapar el recipiente, para evitar la contaminación y la merma durante la operación. Cuando no se esté agitando el jarabe, se pondrá el frasco de manera que descansa sobre uno de sus lados. Para preparar jarabe en gran cantidad se emplean tanques revestidos de vidrio, con agitadores mecánicos, que son particularmente adecuados para disolver la sacarosa.

3).- Simple adición del líquido medicinal al jarabe. Se hecha mano de este método en aquellos casos en que la sustancia medicinal que se añade esta en forma de extracto fluido, tintura u otro preparado líquido. Los jarabes preparados de esta manera, por regla general se precipitan, ya que el alcohol entra en la composición de la mayor parte de dichos líquidos, y las sustancias resinosas y oleosas disueltas por el alcohol se precipitan cuando se mezclan con el jarabe, lo que da feo aspecto al preparado. Una modificación de este método, que se emplea a menudo, consiste en mezclar el extracto fluido o la tintura con agua, dejar que se asiente la mixtura para que se

separen los componentes insolubles, filtrar el líquido y luego disolver la sacarosa en el filtrado. Es claro que no está permitido cuando los ingredientes precipitados son los agentes -- que dan al preparado la propiedad terapéutica.

4).- Lixiviación. En este método se emplea agua purificada o una solución acuosa que se hace pasar lentamente por un lecho de sacarosa cristalizada, la cual se disuelve y forma el jarabe. Se pone en el cuello de lixivador una torunda de algodón humedecida con unas gotas de agua. Se pone la sacarosa en el lixivador, se vierte sobre ella el agua o la solución acuosa y se regula el flujo por medio de una espita de modo que -- las gotas salgan del lixivador en rápida sucesión. Si es necesario, se vuelve a pasar una porción del líquido por el lixivador para disolver toda la sacarosa. Por último, se pasa por el algodón agua purificada suficiente para que el volumen sea el requerido.

Para que este procedimiento tenga buen éxito, se requiere la observancia de los siguientes puntos: 1) el lixivador ha de ser casi cilíndrico con diámetro que disminuya en forma cónica hacia el orificio interior; 2) el azúcar debe estar en granulos gruesos, pues de lo contrario forma una masa compacta que el líquido no puede penetrar; 3) el algodón se ha de introducir con cuidado; si se aprieta demasiado, no deja salir el líquido; si se queda muy flojo, el líquido pasa demasiado -

rapidamente y, por tanto, tiene poca concentración y es turbio (a resultas de la filtración defectuosa); se ha de insertar totalmente en el cuello del lixiviador, ya que si sobresale — una punta hacia el interior del aparato, que penetre la sacara, permite que las últimas porciones de azúcar salgan por el orificio sin disolver todo el azúcar.

La lixiviación es ideada como un método alternativo para la preparación de jarabe simple, el jarabe de cerezo silvestre de la Farmacopea y el de bálsamo de tolu del Formulario Nacional. El método de lixiviación se aplica en escala industrial a la preparación de los jarabes oficiales y de los usados en las fuentes de sodas.

CONSERVACION DE JARABES

No se debe preparar mayor cantidad de jarabe que la necesaria para el consumo en un par de meses, salvo en aquellos casos en que se dispone de medios para su conservación. El mejor preservativo es una baja temperatura. La Farmacopea sugiere que los jarabes se guarden a temperatura no superior a 25°C. Otro medio favorable es la concentración sin sobresaturación. No se recomienda la adición de benzoatos, ácido bórico, ácido salicílico, alcohol, fluoruros, sulfito de calcio, etc., para evitar la fermentación, pues si se ponen en cantidad bastante para prevenir ésta, comunican al jarabe su propio sabor o, en algún otro respecto, son inconvenientes, y por lo común la ley

los prohíbe. Es reprobable la práctica de componer jarabes -- echados a perder por fermentación, calentados y rehaciéndolos en lugar de desecharlos enteramente.

El siguiente es un método sencillo, pero eficaz, para conservar jarabes, particularmente de frutas. Se dispone cierto número de frascos cuya capacidad no pase de medio litro cada uno. Se lavan muy bien y se conservan en agua hirviendo hasta que se vayan a usar, y se ponen a la mano suficientes tapones de corcho previamente remojados muy bien en agua destilada caliente y que ajustan muy bien a los frascos. Se calienta el jarabe hasta el punto de ebullición (si es necesario se vuelve a colar y a calentar) y se vierte entonces en los frascos calientes, hasta que estos queden llenos hasta el borde. Se ponen entonces los tapones introduciéndolos por la fuerza, con lo cual se desaloja una porción pequeña del líquido, y se afianzan con cordeles en la forma acostumbrada. Luego entonces, antes que se enfrien los cuellos de las botellas (y antes de que se contraiga el jarabe al enfriarse), se sumergen en parafina derretida. De esta manera, el calor destruye los microbios productores de la fermentación y se impide la entrada de aire que puede contaminar nuevamente el jarabe, ya que las botellas quedan herméticamente cerradas.

Los jarabes oficiales se deben conservar en frascos secos, de preferencia esterilizados previamente, cuya capacidad--

no sea mayor que el volúmen de jarabe que probablemente se cog suma en un período de cuatro o seis semanas, y que se llenarán totalmente, se tapanán muy bien y se conservarán en lugar fresco y oscuro.

JARABES DE LA U.S.P.

Título	Uso
Acido Cítrico	Saborizante; vehículo
Cacao	Saborizante; vehículo
Cereza	Saborizante; vehículo
Cerezo silvestre	Vehículo
Citrato de dietilcarbamina	Antifilátrico
Citrato de piperazina	Antihelmíntico (lombricos intestinales)
Clorhidrato de clorpromazina	Tranquilizador
Dimanhidrinato	Antihistamínico; Antinauseoso.
Etanodisulfonato de proclorproperazina.	Tranquilizador; antiemético
Frambuesa	Saborizante; vehículo
Ipecacuana	Emético; expectorante
Meleato de clorfeniramina	Antihistamínico
Naranja	Saborizante; vehículo
Regaliz	Saborizante; vehículo
Simple	Vehículo dulce
Tartrato de fenindamina	Antihistamínico

JARABES DE N.F.

Título	Uso
Acido yodhídrico	Expectorante
Bálsamo de tolo	Vehículo saborizado
Bitartrato de dihidrocodeína	Antitusivo
Bromhidrato de dextrometorfán	Antitusivo
Bromuros	Depresor central
Eriodiction aromático	Vehículo
Goma de acacia	Vehículo saborizado
Pino blanco compuesto	Antitusivo; vehículo
Pino blanco compuesto y codeína	Antitusivo
Sen	Catártrico
Sulfato de efedrina	Simpaticinético
Sulfato ferroso	Hematínico
Yoduro ferroso	Hematínico
Zarzaparrilla compuesto	Vehículo

JARABES NO OFICIALES

Jarabe de alquitrán de pino N.F. X.- Mezclase 1 ml de aceite de alquitrán de pino rectificado con 450 ml de agua purificada y agítase con frecuencia durante 15 minutos. Dejese reposar por 24 horas y agítase de cuando en cuando. Filtrese, disuélvase 850 g de sacarosa en solución clara sin calentar; añadase bastante agua purificada para hacer 1000 ml; mezclase-

y agítase. Usos: vehículo y expectorante. Dosis: 10 ml.

Jarabe de altea N.F. IX.- Lavense con agua destilada -- fría 50 g de raíz de altea cortada en pequeños trozos. Mezclense 400 ml de agua destilada con 30 ml de alcohol y macerese la altea en la mezcla por tres horas a la temperatura ordinaria - sin agitar. Cuélese la mezcla sin exprimir el residuo y disuélvase por agitación 700 g de sacarosa en el líquido sin calentar. Añadanse 100 ml de glicerina y suficiente agua destilada para hacer 1000 ml. Uso: vehículo demulcente.

Jarabe aromático de ruibarbo N.F. IX.- Disuélvase 1 g de carbonato de potasio en 140 ml de tintura aromática de ruibarbo y añadase bastante jarabe para hacer 1000 ml. Uso: laxante. Dosis: 4 a 15 ml.

Jarabe de azahar N.F. X.- Mezclense 225 ml de agua de azahar con 225 ml de agua purificada; disuélvase en este 850 g de sacarosa por agitación sin hervir; añadase agua purificada para hacer 1000 ml. Mezclense y cuélese. Uso: saborizante.

Jarabe de canela N.F. IX.- Mezclense 0.5 ml de aceite volátil de canela con 60 ml de solución de amaranto compuesta y bastante jarabe para hacer 1000 ml.

Jarabe de escila N.F.X.- Disuélvase 800 g de sacarosa en 450 ml de vinagre de escila; calentase suavemente, cuélese y enfríese; añadase por el colador agua purificada para hacer 1000 ml. Uso: expectorante. Dosis: 2ml.

Jarabe de escila compuesto N.F. X.- Disuélvase 2 g de tartrato antimónico en 360 ml de agua purificada; agreguense - 80 ml de extracto fluido de escila y 80 ml de sénéga; dejese - reposar por 12 horas; agítase de cuando en cuando. Filtrese, - disuélvase 720 g de sacarosa, por agitación y añádase bastante agua purificada para hacer 1000 ml. Mezclase y cuélase. Uso: expectorante. Dosis: 2 ml.

Jarabe de guayacol-sulfonato potásico N.F. IX.- Mezclase 75 g de guayacolsulfonato potásico con 100 ml de agua destilada; añádase jarabe de eriodiction aromática en cantidad suficiente para hacer unos 100 ml y agítase la mezcla hasta que se disuelva la sal. Filtrese por algodón y agreguense bastante jarabe de eriodiction aromático para obtener 1000 ml. Uso: expectorante. Dosis 4 ml.

Jarabe de hipofosfitos N.F. IX.- Disuélvase 35 g de hipofosfito de calcio, 18 g de hipofosfito de potasio y 18 g de hipofosfito de sodio en 500 ml de agua destilada. Añádase 1 ml de ácido hipofosforoso; filtrese el líquido y agreguense, por medio del filtro, agua destilada hasta que se obtenga un volumen de 540 ml del filtrado, en el cual se disuelven 250 ml de dextrosa, por agitación sin calentar. Añádase 300 ml de glicina y bastante agua destilada para hacer 1000 ml. Cuélase si es necesario. Uso: Fuente de fósforo.

Jarabe de hipofosfitos compuestos N.F. X.- Mezclense --

2.2 g de hipofosfito férrico y 2.2 g del de Magnesio con 3.7 g de citrato de Sodio y 30 ml de agua purificada; agítase hasta-disolución. Disuélvase 35 g de hipofosfito de Calcio, 17.5 g de hipofosfitos de Potasio y 17.5 g del de Sodio en 400 ml de agua purificada a lo cual se añaden 2 ml de ácido hipofosfo-
roso. Disuélvase 1.1 g de quinina y 0.1 g de estri-cnina en 30 ml de agua purificada con la ayuda de 3 ml de ácido hipofosfo-
roso y agreguense 300 ml de glicerina. Mezclense las solucio-
nes y añadanse 250 g de dextrosa; Agítase; añadase bastante --
agua purificada para hacer 1000 ml y cuélese. Uso: Fuente de -
Fosforo. Dosis: 8 ml.

Jarabe de jengibre B.P. 1958.- Mezclense 50 ml de tinctu-
ra fuerte de jengibre con jarabe para obtener 1000 ml. Uso: En
mixtureas tónicas y purgantes y como saborizante. Dosis: 2 a 4-
ml.

Jarabe de jengibre N.F. IX (Syrupus Zingiberis).- Tritu-
ranse con una mezcla de 30 ml de extracto fluido de jengibre
20 ml de alcohol, 10 g de carbonato de Magnesio y 60 g de sac-
rosa. Añadanse poco a poco 430 ml de agua destilada y trituré-
se hasta que se disuelva el azúcar. Filtrese la solución; in-
troduzcanse en ella 760 g de sacarosa; caliéntese gradualmente
para facilitar la disolución y cuélese. Cuando se enfría, aña-
dase por el colador suficiente agua destilada para obtener - -
1000 ml. Usos: Estomaguico y saborizante.

Jarabe de limón B.P. 1958.- Disuélvase 25 g de ácido -
:ftrico en polvo en 60 ml de tintura de limón y añádase jarabe
para obtener 1000 ml. Uso: Saborizante. Dosis: 2 a 4 ml.

Jarabe de piña (Syrupus bromeliae).- Prepárese como el-
jarabe de cereza.

Jarabe de polígala H.F. X.- Mezclense 10 ml de solución
de amoníaco diluida con 200 ml de extracto fluido de polígala;
añádase jarabe para hacer 1000 ml y mézclase. Uso: expectoran-
te. Dosis: 4 ml.

Jarabe de ruibarbo H.F. IX (Syrupus Rhei).- Mezclense-
4 ml de espíritu de canela y 100 ml de extracto fluido de rui-
barbo. Añádase una solución de 10 g de carbonato de potasio en
50 ml de agua destilada y bastante jarabe para hacer 1000 ml.-
Mézclase bien. Uso: catártico. Dosis: 10 ml.

Jarabe de tomillo H.F. IX.- Tritúrese con 200 ml de ex-
tracto fluido de tomillo, 10 g de carbonato de Magnesio y 60 g
de sacarosa; añádase 280 ml de agua destilada y agítase hasta
que se disuelva el azúcar; Filtrese la solución y disuélvase-
740 g de sacarosa por agitación sin calentar; agreguense bas-
tante agua destilada para hacer 1000 ml. Uso: Vehículo.

CAPITULO III

LOCAL (EDIFICIO E INSTALACIONES)

I.- Lineamientos de diseño y construcción.

El local usado en la manufactura, proceso, acondicionamiento o almacenamiento de un jarabe o suspensión será de tamaño, construcción y ubicación adecuada como para facilitar su limpieza, mantenimiento y operaciones necesarias.

Hay dos áreas de mayor preocupación, el ambiente externo y el ambiente interno. Inicialmente el ambiente externo debe ser apropiado para la ubicación de edificios bien diseñados y construidos. No es suficiente que los edificios en los cuales las operaciones de producción se vayan a efectuar sean "limpios y ordenados" y de "construcción y tamaño adecuados". Si la tierra, aire y suministros de agua que circundan la planta crean la posibilidad de contaminación del agua, infestación o contaminación de cualquier tipo, los servicios están en peligro de ser juzgados inadecuados.

Consideraciones pertinentes antes de la construcción, compra o alteración de las instalaciones existentes incluyen:

1.- Asegurarse de que el vecindario circunvecino esté libre de condiciones insalubres en el ambiente como son:

- a).- Olores desagradables
- b).- Contaminantes de aire, tierra y agua
- c).- Basura

d).- Peligros de higiene

e).- Insectos

f).- Sabandijas

2.- Que los terrenos tengan buen drenaje natural sin que exista peligro de inundación.

3.- Que las restricciones de construcción actuales y futuras en la zona sean adecuadamente estrictas para prevenir que ocurran las condiciones inadecuadas citadas anteriormente.

4.- Que se consigan fácilmente servicios de agua, recolección de basura, electricidad, combustible y otros de inmediato y para un posible crecimiento futuro.

5.- Que haya transportación adecuada para el acceso y espacio suficiente para estacionarse.

6.- Que el proyecto de la planta permita al personal de seguridad y control el acceso a las áreas de investigación, producción y bodegas.

Dicho local tendrá lugar suficiente para la colocación o almacenamiento ordenado del equipo y del material para evitar confusiones entre materias primas, materiales en proceso, o producto terminado para reducir al mínimo la posibilidad de contaminación. Las consideraciones que afectan el proyecto de las áreas de trabajo son:

1.- Espacios adecuados para realizar operaciones sin amontonamiento o desorden.

2.- Barreras físicas entre áreas de trabajo para prevenir contaminación y error.

Las consideraciones secundarias se extienden más allá - del espacio disponible para incluir al proyecto del edificio - para que haya control de material y de personal en su flujo durante las operaciones de elaboración. Ni operadores, ni equipo, ni trabajo en proceso deben ser movidos a través de áreas en las que otras operaciones se estén efectuando. Por lo tanto, - el plano debe diseñarse de manera que los cuartos, cubículos, - líneas de producción y áreas de trabajo estén separadas de los pasillos de tráfico. Además, un departamento que ejecuta una - sola tarea, y aquellos que ejecutan operaciones en serie, deben estar aislados considerando diseños internos idénticos a - los citados arriba.

También es importante que los procedimientos en la manufactura de nuestros jarabes y suspensiones se mantengan separados de otras operaciones con las que no estén relacionados como ocurre en muchas compañías farmacéuticas grandes y multifarmacéuticas. Este aislamiento en espacio, cuando se combina con -- una política de acceso controlado, reduce el número de personas que podrán interferir con las operaciones o servir como -- conductores de contaminación.

La tabla I define el tipo de aislamiento que creo necesario para separar adecuadamente operaciones relacionadas. A--

quellas operaciones que requieran realmente separación física (con paredes, divisiones o cortinas), de todos los otros procedimientos están indicadas con la clave (1) en la tabla. Métodos alternativos de separación son apropiados para otros procesos. Estos están indicados con el número en seguida del procedimiento. Una explicación de estos artículos se dará en las notas después de la tabla.

T A B L A I

Control de calidad por separación de Operaciones

FUNCION	CLAVE
a).- Recepción de todos los suministros	1
b).- Obtención de muestras de todos los suministros	2
c).- Cuarentena de materiales recibidos	1,3
d).- Almacén de componentes	1,3
e).- Almacén de materiales para empaque	1
f).- Almacén de etiquetas	1
g).- Almacén de componentes y materiales rechazados	1
h).- Pesar-medir los componentes	1
i).- Mezclar	1,4
j).- Combinar y procesar	1,5
k).- Manufactura de líquidos	1
l).- Almacén antes de aprobación de calidad	1,3
m).- Almacén antes de empaquetar	1,3
n).- Llenar y empaquetar	1

FUNCION	CLAVE
o).- Inspección de calidad de productos terminados	1,6
p).- Almacén de productos terminados	1,3,6
q).- Embarque	1
r).- Control de laboratorio	1
s).- Lavado y limpieza de equipo	1,7
t).- Areas de almacén para materiales inflamables	1,8
u).- Oficinas generales	1
v).- Servicio médico	1
w).- Vestidores y sanitarios	1
x).- Comedor	1

N O T A S

1.- Separación física requerida

2.- El sacar muestras de materias primas, componentes, y materiales de empaque puede logicamente llevarse a cabo ya sea en los andenes de recepción o después de colocarlas en las áreas de almacén reservadas para artículos que llegan a ponerse en cuarentena. Variables como el largo de hileras, cantidades de suministros, técnicas de muestreo, y el número de personal para muestrear, regirá la colocación más eficiente y eficaz de esta operación.

Todos los materiales que entren en el proceso de manufactura deben ser analizados e inspeccionados para que estén en cog

formidad con los límites de calidad establecidos. El material probado debe ser entregado rápida y apropiadamente para prevenir la contaminación y será marcado por la persona que toma la muestra.

3.- Aquellos materiales que requieran condiciones de almacenamiento especial con control de humedad, luz y/o de temperatura, deben mantenerse en áreas aisladas separadas que aseguren que estas variaciones críticas estén controladas.

Para evitar al mínimo una posible contaminación se requiere que se mezclen al mínimo los componentes, materiales en proceso, y productos terminados. Por lo tanto las áreas separadas de ambiente controlado deben colocarse a través de todas las redes de movimiento de materiales donde quiera que se necesiten períodos de almacenamiento que pudieran afectar la estabilidad del producto. Estos incluyen:

- a).- Recibo de materias primas y cuarentena.
- b).- Almacén y emisión de materias primas.
- c).- Almacén de material en proceso.
- d).- Almacén de volumen terminado.
- e).- Almacén de material empacado y etiquetado con salida dirigida por control de calidad.
- f).- Bodega de productos terminados.
- g).- Vehículos o cajas para embarque.

La estabilidad en parámetros especificada para estos ag

tículos debe incluir los límites de tiempo dentro de los cuales pueden ser mantenidos bajo condiciones normales de la planta sin pérdida de potencia. Los envases para estos materiales deben tener también perfectamente anotados en una etiqueta permanentemente pegada los requisitos especiales para su manejo al recibirse y cuando son entregados a producción.

4.- El grado de interdependencia entre dos operaciones para cualquier producto específico puede afectar el grado en que estén separadas físicamente. Si los dos procesos son en serie y continuos por naturaleza, de modo que se utiliza el mismo equipo para elaborar el lote entero en un sistema cerrado - que no permite ningún suministro de material adicional, entonces la operación I puede efectuarse en la misma área. Los siguientes procedimientos son obligatorios durante el uso de - - equipo modular designado para elaborar un único lote de un producto terminado:

a).- Las áreas en las cuales éstas operaciones se efectúan deben estar cubiertas del piso al techo con un material apropiado.

b).- Cada área estará apropiadamente identificada incluyendo el nombre y número del producto, números de lote y partida que se están elaborando, seguridad de la limpieza del equipo y del cuarto y de que el material apropiado se está elaborando.

5.- Estas operaciones en proceso normalmente se llevan a cabo pasando poco tiempo entre cada etapa. Como resultado, es importante no solo tener el espacio adecuado en áreas en las cuales se llevan a cabo estas operaciones sino también tener áreas de almacenamiento de tamaño suficiente y bien situadas para que no haya peligro de mezclar el material de entrada del departamento con el material de salida. El área de almacenamiento debe estar fuera de los cubículos de manufactura para reducir al mínimo la posibilidad de confusión o contaminación del producto, y debe estar marcada para indicar su función de almacenamiento. Esto puede hacerse de varias maneras, incluyendo barreras, cercas, colores contrastantes en paredes y pisos, para que el área esté bien definida. Cada número de partida y lote de producción debe ser marcado o separado para que no haya probabilidad de confusión entre productos o lotes diferentes del mismo producto. En estas áreas se requiere identificación con etiquetas, tanto en los tambores como en las tapas de los tambores.

6.- Las operaciones de llenar y empacar son terminadas más eficientemente en una línea de ensamble. La cantidad apropiada del material a granel aprobado se pone dentro del envase apropiado, el cual es etiquetado antes en la línea o es pasado a operaciones de etiquetado que se llevan a cabo más tarde en las etapas de empaque. Es esencial que estas líneas se construyan

yan de manera que no haya posibilidad de que el material a granel, componentes de empaque o etiquetado se mezclan con otras líneas. Estas incluyen:

a).- Una división de no menos de metro y medio de altura que cubra toda su longitud entre las líneas adyacentes.

b).- Una línea en el piso con objeto de señalar líneas de empaque como áreas limitadas al acceso del personal.

c).- Suficiente espacio en ambos extremos de las líneas para permitir al equipo de transportación que deposite y retire material sin entrar a las áreas restringidas.

d).- Suficiente espacio entre las áreas divididas para permitir el almacenamiento de todo el material que esta usando se en cualquier operación única de empaque y acabado.

El requisito de inspección a los productos terminados - puede lograrse en cada línea de acabado considerando que esta operación esté integrada dentro del sistema. Los procedimientos requieren que la persona que esté haciendo la inspección - permanezca en la línea y no tenga acceso a otras operaciones - de empaque.

7.- Los cuartos para lavar el equipo deben estar aislados para prevenir que los productos se dañen con agua o humedad. Un arreglo que proporciona equipo limpio por un lado y de secha al sucio por el otro es muy satisfactorio. El lugar del equipo limpio puede estar junto a un área de almacenamiento de

equipo limpio para facilitar el movimiento a través del proceso y tener acceso a las áreas de manufactura donde se usa el equipo.

8.- Los controles de seguridad para las áreas de almacenamiento de productos inflamables incluyen:

- a).- Piso conductor de electricidad.
- b).- Puertas con la pared inferior separada del piso para ventilación.
- c).- Paredes a prueba de explosión.
- d).- Conductos para salida de vapores:
 - (1) Al nivel del piso
 - (2) Cerca del techo.
- e).- Alarma de incendio con control de temperatura.
- f).- Alarma de incendio controlada en la estación de bomberos o un tablero de control continuamente vigilado por una persona.
- g).- Interruptores para luces y extractores de vapores situados afuera del cuarto.
- h).- Suficientes latas de seguridad para distribuir líquidos inflamables.
- i).- El almacenamiento de alcohol que se encuentre en esta área debe cumplir con los requisitos legales.
- j).- Caja fuerte de servicio pesada para el almacenamiento de componentes de nitro.

Las operaciones propuestas en la Tabla I se llevarán a cabo dentro de áreas específicamente definidas y de tamaño adecuado con el fin de evitar probables contaminaciones en nuestros jarabes o suspensiones. Se recomienda con este fin la existencia de las siguientes áreas:

AREA DE CUARENTENA.- Donde se llevará a cabo la recepción, identificación, almacenamiento y retención de materias primas y material de empaque mientras se efectúan los muestreos, pruebas o exámenes apropiados, por parte de la unidad de control de calidad antes de ser puestos en circulación para manufactura o empaque.

AREA DE RECHAZOS.- Donde se almacenarán las materias primas y materiales de empaque rechazados por la unidad de control de calidad, por no haber cumplido con los requerimientos mínimos de calidad para su utilización; estas deberán identificarse como rechazadas y deberán ser mantenidas en esta área antes de deshacerse de ellas para evitar su uso en operaciones para las cuales no son convenientes.

AREA DE ALMACENAMIENTO.- Donde se almacenarán por separado las materias primas (dispensario) y el material de empaque una vez que ha sido aprobado su uso por la unidad de control de calidad.

AREA DE PRODUCCION.- Dividida a su vez en áreas de manufactura y acondicionamiento y en las cuales deberán estar per-

fectamente definidas y separadas cada una de las líneas de producción.

AREA DE ALMACENAMIENTO EN CUARENTENA.- Donde se mantendrá el producto terminado, para que la unidad de control de calidad, tome las muestras necesarias para su aprobación.

AREA DE ALMACENAMIENTO DE PRODUCTO TERMINADO.- Donde se colocará el producto terminado una vez que los resultados de los Análisis físicos, químicos y bacteriológicos practicados por la unidad de control de calidad muestren que nuestro producto llena los requisitos de calidad.

AREA PARA OPERACIONES DE CONTROL Y LABORATORIO.- Donde se deberá contar con áreas definidas para: laboratorio de análisis químico, laboratorio para análisis bacteriológico, local para muestras de retención, local para archivar toda la documentación correspondiente a cada uno de los lotes de producción.

AREAS DE LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO.- Perfectamente definidas y totalmente separadas de las áreas de manufactura y acondicionamiento.

Un punto muy importante que se debe considerar en el momento del diseño y la construcción del local destinado a la producción de jarabes y suspensiones es el medio ambiente interno, este es afectado por numerosas condiciones por lo que dentro de los lineamientos de diseño y construcción es neces-

rio que sean considerados los siguientes puntos:

- a).- Controles de temperatura y humedad.
- b).- Abastecimiento adecuado de aire filtrado.
- c).- Sistema adecuado de ventilación.
- d).- Sistema adecuado para calificar las condiciones am-

bientales.

e).- Sistema para limpiar y desinfectar el local para -
producir o inducir condiciones asépticas.

f).- Material adecuado para pisos, paredes y techos.

Por lo tanto los edificios deberán proveer alumbrado, -
ventilación y encortinado apropiados y cuando sea necesario pa-
ra los propósitos de producción y control proyectados, deberá-
proveer instalaciones para controles adecuados de presión del
aire y temperatura y filtros para polvos y microbiológicos, --
etc. para reducir al mínimo la contaminación de nuestros pro-
ductos por adulterantes, incluyendo la contaminación cruzada -
de un producto por polvo o partículas de ingredientes que pro-
vienen de la manufactura, almacenamiento o manejo de otro pro-
ducto y también para reducir al mínimo la diseminación de mi-
croorganismos de un área a otra.

Entre las principales condiciones que en un momento da-
do debemos controlar en el medio ambiente para evitar posibles
contaminaciones se encuentran las siguientes:

HUMEDAD.- Esta debe ser controlada a través de sistemas

de ventilación o aire acondicionado de preferencia ya que la humedad alta es conductora del crecimiento microbiano. De un incremento en la humedad puede resultar primero un crecimiento de hongos, la presencia de los mismos en el área de trabajo -- usualmente es una indicación de una limpieza incorrecta y/ o una humedad muy alta. Esto puede deberse a un deficiente secado después de la limpieza. En conclusión debemos procurar trabajar a límites de humedad lo más bajo posibles.

TEMPERATURA.- La temperatura deberá tratar de mantenerse normalmente entre 68-70°F (20-22°C) ya que un incremento de esta puede favorecer el crecimiento de micro-organismos.

SISTEMAS DE AIRE.- El aire suministrado, especialmente a las áreas de manufactura y empaque deberá ser de buena calidad bacteriológica. La calidad dependerá del sistema de filtración de aire usado. Eficiencias de 35% a 99.9% pueden ser obtenidas usando filtros o arreglos de filtros con el fin de eliminar contaminantes, tanto vivos como inertes, transportados por el aire. El aire en todas las áreas de manufactura y elaboración debe tener la cantidad mínima de partículas de materia. Este requisito puede cumplirse con un sistema de calefacción y enfriamiento que suministre aire sin turbulencia a estos espacios y en suficiente volumen como para alejar las partículas en suspensión de los lugares donde puede contaminarse el producto. Rejillas para controlar el flujo del aire, ventilas y -

equipo para extracción de polvo deben considerarse como parte del sistema al diseñarlo.

Sería ideal que en todas las nuevas construcciones y renovaciones se empleara un sistema efectivo de aire acondicionado, filtración y humidificación de aire. Para las construcciones existentes en donde esto no sea posible se requiere el uso de alambrados de suficiente grosor y resistencia en todos los respiraderos, ventilas y ventanas y cualquier otra abertura, para evitar la entrada de insectos y roedores. Medios para atraer y electrocutar insectos, (Insect-ocuter) colocados cerca de todas las entradas deben ser una parte integral de este sistema, como lo son los sistemas de vacío y escape para asegurar la circulación adecuada. Este tipo de sistema es válido para nuestros jarabas y suspensiones más no para áreas donde se producen o se manejan inyectables, ungüentos y preparaciones oftálmicas.

Cualquier diseño para un sistema de aire acondicionado debe considerar los siguientes factores:

- 1.- Medios para prevenir la entrada de contaminantes transportados por el aire en las áreas de trabajo.
- 2.- Sistemas cerrados o semicerrados, recirculando solamente aire libre de partículas de espacio a espacio.
- 3.- Entrada de aire en suficiente volumen con salida para expulsar partículas contaminantes en el aire en un área de

trabajo.

4.- Un sistema de extractores o un sistema especial de vacío en cuartos de manufactura o elaboración donde hay exceso de polvo para evitar el asentamiento de contaminantes.

5.- Controles de temperatura y humedad para asegurar la máxima comodidad en todos los climas.

6.- Válvulas de presión en los ductos y difusores para asegurar la velocidad constante (sin turbulencia) del aire que entra.

7.- Control independiente de la entrada del aire en cada área departamental para que las diferentes necesidades puedan cubrirse. Se debe mantener control sobre temperatura, humedad y velocidad.

8.- Filtros HEPA absolutos situados en el sistema inmediatamente antes de la entrada al área para prevenir el paso de partículas microbianas y microscópicas.

Un buen sistema de filtración de aire para empaque y manufactura de jarabes y suspensiones se logra empleando filtros electrostáticos, seguidos por filtración a través de filtro de bolsa seca con un total de eficiencia de 93%. El aire suministrado debe ser adecuado para diluir el aire interior que es continuamente contaminado por el personal y sus actividades. El aire contaminado debe ser desalojado tan completa y uniformemente como sea posible. Usualmente 10 o 12 cambios de aire -

por hora en un cuarto son suficientes. Los sistemas deben estar balanceados para proveer flujos de aire en direcciones correctas de áreas limpias a menos limpias para minimizar la contaminación microbiológica transportada por aire.

La eficiencia en el manejo del sistema de aire debe ser continuamente revisada de manera que se pueda asegurar que se esta logrando la filtración deseada. Es muy importante llevar a cabo inspecciones regulares de todos los filtros para asegurarse del funcionamiento de cada uno de ellos; se pueden usar para este propósito medidores de presión instalados estratégicamente, generalmente después de los filtros, para controlar su eficiencia. Contadores de partículas en el aire, o placas colocadas en lugares críticos durante el ciclo de manufactura determinan la cantidad de partículas por unidad de tiempo. Se deben mantener registros de estas revisiones periódicas para que las lecturas anormalmente altas puedan ser detectadas y se remedien inmediatamente. La limpieza de los filtros deberá ser una rutina básica.

ILUMINACION.- Debe determinarse el alumbrado adecuado a niveles de trabajo para cada sitio dentro de la planta. Normalmente esta apreciación debe de estar entre 60 y 75 bujías para asegurar la comodidad del trabajador y la habilidad de hacer sus tareas eficiente y efectivamente. Como con el aire acondicionado, deben hacerse revisiones periódicas de estos niveles-

en sitios escogidos de antemano para que las lámparas puedan cambiarse cuando sea necesario. Se debe considerar el cambiar-periodicamente los focos como parte de la rutina de mantenimiento, pues es menos costoso que medir repetidamente la intensidad de la luz. Deben mantenerse los registros de las revisiones en un lugar céntrico.

PRUEBAS DE MEDIO AMBIENTE.- Es importante conocer que condiciones bacteriológicas tiene el aire interno de nuestro edificio durante el proceso de nuestros jarabes y suspensiones. Esto puede ser hecho muestreando el aire empleado; algunos métodos son:

- a).- Incidencia de líquidos.
- b).- Impactación sobre superficies sólidas.
- c).- Filtración.
- d).- Sedimentación.
- e).- Centrifugación.
- f).- Precipitación electrostática.
- g).- Precipitación térmica.

El método más común es el de sedimentación. Este se lleva a cabo por medio de la exposición de cajas Petri, conteniendo medio de cultivo, en algunos lugares y durante un tiempo fijado. Después de la incubación, las colonias son contadas y -- los resultados reportados como colonias por caja por hora. Este método da solamente un indicio cualitativo de los micro-

ganismos suspendidos en el aire. Una prueba más significativa puede ser hecha usando alguno de los otros métodos listados -- previamente. Estos métodos utilizan aparatos que muestrean una cantidad conocida de aire durante un período de tiempo. Los resultados pueden ser reportados como el número de organismos en el medio ambiente por pie cúbico. Estos métodos proporcionan índices cuantitativos de contaminación ambiental. Estas pruebas también deben llevarse a cabo en los ductos de aire. Deberán registrarse todos los resultados de las cuentas, así como las condiciones existentes durante la prueba; esta información ayudará a descubrir la ruta de una posible contaminación, el número de organismos encontrados en las muestras de aire serán proporcionales al número de gente y al grado de actividad del lugar, recordemos que la gente es la mayor diseminadora de micro-organismos y la piel su principal fuente. La limpieza del equipo y las superficies de los pisos en particular, son factores que deben ser considerados también. La interpretación de los resultados de las pruebas de contaminación ambiental son individuales y relativos; no han sido revelados estándares para niveles aceptables de contaminación ambiental en lugares en donde se manufacturen jarabes y suspensiones, tampoco se cuenta con datos suficientes para cuantificar los niveles de limpieza mínimos permisibles, por lo tanto, es necesario conducir un programa rutinario sobre el medio ambiente, así se podrá co

lectar los datos para cada área de manufactura, para determinar, su propio índice de niveles aceptables de limpieza si alguna muestra de rutina indica un incremento significativo en la contaminación microbiana en alguna parte, se puedan tomar medidas correctivas. Los programas de muestreo de aire pueden ser usados para evaluar la eficiencia de los aparatos, sistemas de limpieza y purificación del aire, estudiar las prácticas personales que influyen en la transportación aerea de contaminación microbiana e investigar la influencia de algún equipo en especial sobre la mencionada contaminación ambiental.

CONSTRUCCION Y DISTRIBUCION DE FACILIDADES PARA MANUFACTURA Y EMPAQUE.

Los siguientes puntos de revisión indican áreas que requieran atención especial del equipo de garantía de calidad.

PAREDES.- Las paredes deberán ser de superficie lisa, dura, no porosa e impermeables, sin roturas ni fisuras en las cuales se acumule el polvo y por ultimo de fácil lavado. Las paredes permanentes son mejores cuando están hechas de material o bloque de alta densidad, recubiertas con un material de cemento y suavizadas o alisadas con la aplicación de pintura de alta densidad. Las pinturas epoxicas son muy útiles y durables para esta función. El material usado en su construcción deberá ser resistente al agua caliente, vapor y a agentes esterilizantes, se recomienda el uso de azulejo o mosaico; el re-

vestimiento deberá tener semejantes propiedades de alta densidad y resistencia a la humedad. Una baja resistencia a la humedad por parte del recubrimiento llevaría a incrementar esta en las paredes, con peligro de acumular una gran cantidad de polvo, teniéndose entonces una proliferación microbiana, especialmente hongos. Semejante situación es indeseable ya que por medio del aire pueden ser dispersadas las esporas y contaminarse el área entera. Debe tenerse en cuenta también que los accesorios en las paredes, tales como, apegadores, enchufes, cubiertas de alambros eléctricos, etc., etc. son grandes colectores de polvo, para llevar a cabo una limpieza periódica de estos elementos.

PISOS.- Los pisos son un gran medio contaminante, porque el polvo y la suciedad es llevado por la maquinaria, equipo en tránsito, materiales de empaque, materias primas, personal, etc., etc. Por esta razón es importante escoger el material para la construcción del piso teniendo en cuenta todos los factores antes mencionados. El material que elijamos deberá ser fácilmente lavado y sanitizado y al mismo tiempo debe ser altamente resistente a los productos químicos y a la abrasión; entre los materiales que cumplen con estos requisitos tenemos: los pisos de concreto o los cubiertos con baldosa de vidrio, cemento pulido, azulejo mármol, mosaico o loseta asfáltica. Los pisos deberán ser inmediatamente reparados cuando sea-

necesario; la unión entre piso y paredes deberá ser redondeada, es decir no deberá formar ángulos rectos. Es necesario dar mantenimiento con regularidad a estas superficies con productos - limpiadores, removedores y selladores. Deberán ser instalados drenajes adecuados, no deberá haber áreas con aguas estancadas ya que estas condiciones son ideales para el desarrollo microbiano.

TECHOS.- Los techos presentan problemas especiales por los accesorios que se instalan en ellos, como son, los ductos de aire, lámparas y tuberías. Las estructuras son lugares ideales para la acumulación de polvo, suciedad, humedad de condensación, etc.; esto con un incremento de la temperatura cerca - del techo conducirá a una proliferación microbiana. La instalación de plafones falsos es probablemente la mejor manera de -- prevenir tales situaciones, los techos suspendidos que contienen difusores de aire y accesorios para alumbrado facilitan la eficacia de las operaciones de limpieza y a la vez reducen la dispersión de polvo y partículas de materia. Las baldosas usadas deben ser de material no desprendible. Los materiales de - construcción deberán ser resistentes al vapor, productos químicos y por supuesto a la retención de humedad.

PUEBTAS.- Las mismas consideraciones dadas para los techos, paredes y pisos deben ser tomadas en cuenta para las -- puertas y entradas a las áreas de manufactura y empaque. Las - puertas de vidrio móviles enmarcadas en metal y con control --

electrónico representan una gran ventaja; estas puertas se abren solo al paso del personal o equipo y se cierran inmediatamente después, asegurándose así una contaminación mínima, si es que esta existiese, proveniente de otras áreas. Asimismo se pueden usar sistemas más sencillos y más económicos como sería el de puertas con resortes, para que así estas regresen por sí solas a su posición original.

VENTANAS.- Las ventanas sólo deben usarse para la admisión de luz natural y nunca para permitir el paso de aire fresco, asimismo deben ser evitadas las repisas ya que ahí se podría acumular el polvo, esto es de gran importancia para ventanas con repisas que no se alcanzan a limpiar por estar en un nivel alto.

INSTALACIONES SANITARIAS.- El edificio deberá proveer instalaciones adecuadas de casilleros y servicios para aseo -- con agua caliente y fría, bien ventilados y separados de las áreas de producción, control y almacenamiento. Incluyendo además jabón o detergente, es recomendable alternar jabones y detergentes sólidos con líquidos para evitar crear resistencia a los micro-organismos. Deberá proveerse también de secadores de aire o toallas desechables sencillas de servicio. Deberá contarse además con un programa o sistema de sanitación y mantenimiento de dichas instalaciones.

Las medidas extras para asegurar una mínima contamina--

ción sugieran además que:

1.- Instalaciones para comer, deben estar completamente separadas de todas las áreas de producción.

LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO.- Los locales se mantendrán -- perfectamente limpios y ordenados evitando en ellos la acumulación de polvo, desechos, asimismo estará libre de roedores, pajaros, insectos y otros bichos (a menos que sean animales de laboratorio), así como materia orgánica en descomposición.

Se formularan procedimientos por escrito asignando responsabilidades para el saneamiento y en los cuales se describa detalladamente los horarios de limpieza, estas deberán hacerse cuando las operaciones de producción en el área hayan terminado, asimismo dichos procedimientos deberán indicar:

1.- Métodos de limpieza.

2.- Equipo y materiales a utilizarse, como puedan ser utensilios, soluciones.

3.- Equipo personal como cubre-bocas, botas, guantes.

Dichos procedimientos por escrito sean seguidos al pie de la letra.

Raticidas, insecticidas, agentes fumigantes y otros materiales de limpieza y saneamiento serán utilizados unicamente si se tiene evidencia de que no contaminarán equipo, componentes, materiales de empaque o producto terminado.

Las siguientes consideraciones deberán ser tomadas en -

cuenta para asegurar una mínima contaminación:

1.- Solamente se permitirá comer y beber en sitios separados que tengan instalaciones.

2.- Solamente se permite fumar donde haya ceniceros -- adecuados y lejos de las áreas de producción.

3.- Habrá letreros grandes indicando estas reglas colocados en las entradas de las áreas de producción.

4.- Habrá sanciones de la gerencia contra los que no cumplan estas ordenes.

5.- Habrá instalaciones permanentes para descenso y para gente que traiga alimentos. Son ideales las cafeterías que sirven comidas calientes para reducir la cantidad de comida dentro de la planta, que es un producto potencial de contaminación.

6.- Es recomendable también la existencia de un servicio de lavandería dentro de la planta para asegurar el provisiónamiento de uniformes limpios para el personal.

Se debe tomar en cuenta que el edificio que usamos en la manufactura, proceso, empaque y almacenamiento debe ser -- conservado en buenas condiciones para lograr este objetivo es conveniente que se realicen inspecciones periódicas, por elementos de la unidad de control de calidad y de producción, a las diversas áreas en las que se podría aplicar la siguiente forma de control para anotar, hacer saber y corregir las pro-

bables fallas encontradas (hoja No. 44)

PLOMERIA.- Una de las materias primas que tiene una importancia fundamental en las fabricaciones del tipo de producto que nos ocupa es el agua ya que entra en un porcentaje muy alto en la fabricación.

Debemos recordar que estamos haciendo productos farmacéuticos que van a intervenir en la resolución de enfermedades en el ser humano, por lo tanto el agua que se utiliza en la fabricación debe de ser agua perfectamente limpia y purificada.

En la Ciudad de México contamos con una agua que es de las mejores del mundo, la Secretaría de Salubridad y Asistencia y el Departamento del Distrito Federal han tenido mucho cuidado en poner plantas clorinadoras y controles muy estrictos del agua, pero a pesar de eso debemos de tomar en cuenta que debido a nuestro propio subsuelo puede haber roturas de tuberías y contaminaciones en muchos casos de gérmenes patógenos. Por lo tanto agua potable será suministrada bajo presión positiva continua en un sistema de plomería libre de defectos que pudiesen contribuir a la contaminación de nuestros jarabes y suspensiones. El agua potable tendrá las normas prescritas dentro de las Normas de Agua Potable del servicio público de salud estipuladas en la sub-parte j de CFR 42, parte 72. El agua que no se ajuste a dichas normas no será permitida dentro del sistema de plomería.

Los desagües serán de un tamaño adecuado y estarán colgados en donde esten directamente conectados a una alcantari--lla, estarán equipados con trampas para evitar que el agua retroceda. Los drenajes deberán evitarse donde sea posible, pero donde se instalan deberán estar equipados con trampas efectivas y de fácil limpieza, con dispositivos para impedir el flujo de regreso, estarán equipadas además con dispositivos de c3 lentamiento operados electricamente u otros medios para desinfectar. Todos los canales en el piso serán abiertos, no profundos y de fácil limpieza y estarán conectados con los drenajes fuera del área de una manera que impida la entrada de contaminantes microbianos.

Los lavaderos deberán ser de acero inoxidable sin ventijlas para derrames y estarán provistos de agua de calidad potable como requisito mínimo.

Fecha _____ Departamento _____

Inspector _____

AREA	CONDICIONES A TOMAR EN CUENTA	OBSERVACIONES
Pasillos	Sucios/Marcas/Pintura	_____
Puertas	Sucias/Rotas/Defectuosas/Pintura	_____
Paredes	Sucias/Agrietadas/Pintura	_____
Ventanas	Sucias/Rotas	_____
Mosquiteros	Faltantes/Defectuosos	_____
Techo	Sucio/Defectuoso/Pintura/Plafones defectuosos	_____
Pisos	Sucios/Registros abiertos/Marcas	_____
Luz	Inadecuada/Faltante/Pantallas sucias	_____
Tubería	Sucia/Pintura/Aislante/Defectuosa/Fugas	_____
Muebles y gabinetes	Protección/Sucios/Desordenados/Pintura	_____
Basureros	Sucios/Insuficientes/Destapados/Pintura	_____
Plagas	Insectos/Rodedores/Pajaros	_____
Seguridad	Regaderas/Extintores/Botiquín	_____
Ambiente	Humos/Polvo/Temperatura/Humedad/Ruido	_____

Se deberá subrayar la falla y anotar en observaciones su descripción detallada para corregirla inmediatamente.

CAPITULO IV

EQUIPO

CARACTERISTICAS DE DISEÑO Y CONSTRUCCION.- El equipo -- usado para la manufactura, procesado, empaque, etiquetado, almacenamiento, retención y prueba o control de jarabes y suspensiones, debe mantenerse limpio y ordenado y será de diseño, tamaño, construcción y situación apropiados para facilitar la -- limpieza, mantenimiento y su operación apropiada.

Una extensa variedad de equipo esta disponible para la industria farmacéutica hoy en día, manual, semiautomático y automático con realimentación automáticamente controlada. La evolución de este moderno equipo es la respuesta al alza de los precios y a la frecuente ineficiencia de los métodos manuales, y ha sido acelerado por desarrollos tecnológicos dentro de la industria y en organizaciones externas relacionadas con ella.- Sin embargo, los requisitos que obligan a los productos farmacéuticos a tener niveles óptimos de pureza, identidad, calidad y potencia, imponen limitaciones al fabricante prudente y requieren un criterio más importante para cada pieza de equipo comprado, que solamente mejorar la relación de costo y eficiencia.

El equipo deberá estar construido de tal manera que todas las superficies que tengan contacto con nuestros jarabes y suspensiones no sean reactivas, aditivas o absorbentes para --

que no alteren la seguridad, identidad, fuerza, calidad o pureza del producto farmacéutico o de sus componentes.

Ya que existe una gran variedad de equipo su selección depende primordialmente de que satisfaga las necesidades específicas del fabricante. Los factores que deben considerarse incluyen:

1.- Deberá ser sencillo de desarmarse para su completa limpieza. Hasta muy recientemente los fabricantes de equipo para proceso farmacéutico han tenido en cuenta esta cualidad tan importante. Fácilmente puede darse una cuenta de la importancia de esta cualidad del equipo. Con el descubrimiento de principios activos que son verdaderamente muy activos, es necesario considerar el gran riesgo que se corre cuando, al terminar la fabricación de un producto se inicia la de otro y en algunos lugares de difícil acceso, quedan retenidas sustancias que aunque en cantidades muy pequeñas podrían provocar serios accidentes.

2.- Se preste al uso al que está destinado.

3.- Resistencia de sus partes a la formación de herrumbre, escoriaciones y otros tipos de corrosión por agua, limpieza y agentes de sanitización.

4.- Sus materiales deberán ser compatibles con los productos que van a trabajarse, los jarabes y suspensiones por ser soluciones acuosas normalmente son más reactivos que for-

mas sólidas dosificadas y puedan requerir equipo especial para su elaboración como son los recipientes cubiertos de vidrio, - también conocidos como tanques vidriados, de tipo pfandler, o bien tanques de acero inoxidable.

5.- Que el producto quede protegido contra contaminaciones del aire ambiente. Esto puede lograrse a través de cubiertas, preferentemente del mismo material de la totalidad del recipiente. Facilmente puede comprenderse la necesidad de la protección contra el aire ambiente que puede acarrear infinidad de partículas contaminantes.

Antes de que un equipo nuevo sea utilizado deben hacerse pruebas del producto logrado en la maquinaria. Esto solamente puede ser hecho después de que se hayan procesado una cantidad suficiente de lotes de producción de tamaño normal, que se hayan tomado varias muestras de cada partida y que los parámetros químicos, físicos y farmacéuticos hayan sido medidos. Deben tomarse suficientes muestras para que el fabricante pueda tener confianza de que la variación que presente el producto - no exceda de los niveles oficiales o que se dice que tiene el producto. Por lo tanto, el tamaño muestra revela la función -- del producto farmacéutico, sus características de potencia y - degradación, así como las características de la máquina.

Deben hacerse archivos de todas las pruebas de aceptación y elaboración hechas y sus resultados, y deben guardarse--

en un archivo central de equipo. Cada pieza del equipo debe tener una carpeta separada que incluya la siguiente información:

- 1.- Fabricante, modelo, número de serie.
- 2.- A quien se compró, fecha y costo.
- 3.- Tamaño y cantidad de producción.
- 4.- Ubicación en la planta.
- 5.- Responsabilidad y horario de mantenimiento.
- 6.- Modificaciones hechas después de su compra.
- 7.- Pruebas hechas (antes de aceptarla y desempeño después de la compra).

Toda la información pertinente a su uso debe guardarse junto con las comunicaciones recientes del fabricante, inspección, reparación y los registros de ajustes completos, de tal modo que puedan estar disponibles para los departamentos de -- producción, ingeniería, control de calidad e investigación y - desarrollo.

Una vez que se ha mostrado la confiabilidad del equipo se deberán hacer manuales que contengan instrucciones para la utilización adecuada del equipo estos deberán contener los siguientes datos:

- 1.- Modo de funcionamiento.
- 2.- Precauciones en su manejo.
- 3.- Reglas de mantenimiento en las que se especifiquen la periodicidad de:

- a).- Limpieza parcial
- b).- Limpieza total
- c).- Lubricación
- d).- Ajustes
- e).- Manera de efectuar la limpieza
- f).- Medidas de seguridad para protección del operario y la calidad del producto.

COLOCACION E IDENTIFICACION DEL EQUIPO

El equipo deberá ser instalado de manera que se faciliten el manejo, los ajustes, la limpieza y el mantenimiento, debe ser hecho en tal forma que se evite:

- 1.- La posibilidad de confusión entre los productos. - - Cuando exista la posibilidad de que los productos semiterminados puedan confundirse, lo preferible sería colocar los equipos entre los cuales haya ese riesgo de confusión, en locales separados; pero ya que en ocasiones esto no resulta fácil, al menos deberán tomarse las providencias necesarias para evitar la confusión de nuestros productos. Esto puede lograrse por ejemplo con una pequeña tarjeta que indique producto, presentación y No. de lote que se esta trabajando. Una tarjeta que llenara estos - requisitos podría ser la siguiente:

Producto _____
Presentación _____
No. de lote _____

Todos los tanques de preparación y almacenamiento, líneas de proceso y equipo mayor usado durante la producción y el acondicionamiento de un lote deberán ser adecuadamente identificados para indicar de manera precisa su contenido. Cada pieza mayor de equipo llevará además un número distintivo de identificación o código que será anotado en el registro de la producción del lote para mostrar el equipo específico utilizado en la producción de cada lote de un producto farmacéutico.

2.- La contaminación cruzada. El descubrimiento de algunos principios activos que a muy pequeñas dosis originan grandes respuestas del organismo humano, ha originado la necesidad de tomar precauciones para evitar este tipo de contaminación. En ocasiones deberá llegarse hasta proteger el equipo con corriente de aire de flujo laminar.

3.- Aunque no se menciona específicamente, los procedimientos apropiados de limpieza y mantenimiento requieren tanto construcción como colocación adecuada del equipo. Obviamente los controles deben estar situados en un lugar accesible al operador y diseñados para que sean claramente comprensibles para el personal que tenga un entrenamiento menor que el de un Ingeniero.

EQUIPO MOVIL

Los equipos móviles pueden ser uno de los más serios orígenes de contaminación microbiológica pero en la mayoría de

las veces puede ser controlada efectivamente. Los rodillos y carritos manuales usados para el área de manufactura y acondicionamiento deberán ser exclusivos para las mencionadas áreas. La administración debe desalentar el uso del equipo móvil del área de manufactura y acondicionamiento, fuera de las instalaciones (medio ambiente externo). Un método que se puede emplear para el control del equipo móvil es el de usar códigos de colores en las orillas de los pasillos, accesos, etc. Los colores marcarán las rutas permitidas a los equipos, de acuerdo al área a que pertenezcan. Desde luego, el equipo también será identificado con un color. De esta manera, un posible foco contaminante no andará por toda la planta y será más fácil llevar un control de limpieza y sanitización de este tipo de equipo.

EQUIPO DE LLENADO

Una vez que el producto ha sido analizado a granel y autorizado para su llenado por el Departamento de Control de Calidad, se procederá a su llenado utilizando máquinas que han sido previamente inspeccionadas y aprobadas en su limpieza y orden por Control de Calidad, estas llenadoras deberán trabajar siempre bajo la supervisión del Departamento de Control de Calidad.

El tipo de máquinas llenadoras debe ser perfectamente estudiado de acuerdo con la producción y el tipo de producto

que se va a fabricar ya que muchas veces el uso de equipo totalmente automático puede ser incosteable, este es el caso de nuestros jarabes y suspensiones, ya que estos equipos necesitan en primer lugar una gran producción y en segundo ser alimentados con envases y tapas casi perfectas ya que la menor imperfección da lugar a fallas en el sistema automático ya sea por rotura o por cualquier otra causa atribuible a la imperfección como antes dijimos de los envases o tapas.

Estos equipos automáticos tienen lógicamente el inconveniente de que el tiempo de limpieza y el tiempo de cambio de un producto a otro es bastante prolongado siendo costeable solamente para las grandes producciones.

Las máquinas semi-automáticas o manuales son las mejores para la producción de nuestros jarabes y suspensiones, estas máquinas tienen la ventaja de admitir las imperfecciones que vienen en los envases y en las tapas, se pueden limpiar fácilmente y en tiempo más corto pero lógicamente su producción es más pequeña. Otro punto que se debe considerar son los límites aceptables de llenado que da una máquina, tomando en cuenta esto es preferible utilizar una máquina que llene por volumen medido por jeringas a una que llene por vacío.

TANQUES

Deberá tenerse mucho cuidado al escoger el material de los tanques de fabricación, aconsejándose en primer lugar los

tanques vidriados tipo "pfaudler" en caso de contar con este - equipo se deberá tener cuidado de que la superficie vidriada - no presenta golpes, descascaradas, etc. Se podrán utilizar así mismo tanques hechos de acero inoxidable entre el 304 y el 316 recordando que un acero inoxidable puede ser atacado y contaminar una fabricación.

En la actualidad se utilizan también tanques de plástico y de acero revestido de plástico, es recomendable el uso de estos tanques para almacenamiento y solamente que se tenga la absoluta seguridad de que el plástico no es soluble, tóxico o que reaccione con el producto.

Los tanques deberán estar ubicados de manera que los - servicios auxiliares para la manufactura de nuestros productos, tales como agua, vapor, agua de enfriamiento, medios mecánicos de agitación, etc. sean proporcionados fácil y adecuadamente.- En los casos de suspensiones deberá tenerse mucho cuidado con el empleo de medios de agitación que permitan tener la certeza de la uniformidad en nuestro granel.

TUBERIAS

Se deberán evitar largos tramos de tuberías, codos, "T", juntas y finales muertos siempre que sea posible. Todos ellos son focos de contaminación potencial. Si alguna tubería usada debe correr horizontalmente, deberá tener una pendiente desde el origen. Los empaques de las juntas deberán ser de material-

sintético, como podría ser el Teflón, ya que estos son mucho más seguros que los materiales naturales que son albergue de numerosos organismos y pueden estar sujetos a una baja pero -- progresiva degradación, dichos empaques deberán ser inspeccionados regularmente tratando de detectar probables signos de -- desgaste. Los empaques rotos pueden servir como foco para crecimiento microbiano pudiendo contaminar el producto que pase -- por ahí. Pequeñas cantidades de producto retenido en las líneas proveen el nutriente para el moho, bacterias y levaduras -- por esta razón es conveniente pasar a través de las tuberías -- vapor saturado periódicamente para arrastrar posibles residuos en ellas.

En la actualidad existen muchos tipos de plásticos que se utilizan para mangueras y tuberías dándose preferencia al -- uso de tubo de hule quirúrgico o plásticos certificados, Tygon -- por ejemplo, para nuestros productos farmacéuticos.

CONTROL DE FLUJO

Se deberá estudiar el tipo de válvulas que se utilizarán -- ya que como sabemos hay de diafragma, compuerta, bola, de -- aguja, de globo, etc.

La válvula de diafragma es probablemente de las mejores -- para ser utilizadas en nuestro caso por la facilidad que -- presenta su desarme para limpieza. El tipo de material de la -- válvula que se utilice deberá ser no contaminante.

En general podríamos decir que las valvulas podrán ser de cualquier tipo siempre y cuando sean valvulas de tipo sanitario, que se puedan desarmar facilmente para su limpieza.

BOMBAS

Para el manejo de los productos que nos ocupan se podrá utilizar cualquier tipo de bomba de material inerte y que sea facilmente desarmable y de fácil limpieza, es decir de tipo sanitario, normalmente se puede usar la bomba centrifuga.

FILTROS

Cada producto requiere un determinado tipo de filtración, por lo tanto no se puede precisar sino generalizar el uso de filtros. Los equipos de filtración deberán estudiarse para cada producto y volúmen determinado ya que debemos recordar que algunos filtros de papel, asbesto, etc. pueden absorber o retener algunos de los elementos activos de la fórmula; en otros casos podrán retener aceites esenciales, colorantes, etc. Para el caso que nos ocupa es recomendable el uso de filtros prensa o filtros de placas. Se deberá tener un cuidado extremo en su limpieza, ya que pueden dar lugar a contaminación.

Al filtrar se hará preferentemente en locales separados fisicamente del local donde se ha hecho la preparación ya que todas las preparaciones dan origen a desprendimiento de polvos o partículas que nos llevaría a una contaminación del producto ya filtrado y listo para envasar.

En caso de no contarse con locales amplios en donde se puedan separar las operaciones, es decir, la fabricación de la filtración, limpiar perfectamente bien, una vez que se ha terminado la fabricación y proceder a filtrar el producto.

BALANZAS Y BASCULAS

Las balanzas y las básculas deben cumplir con los propósitos para los cuales son usadas. Sería un pobre control de calidad pesar para producción 500 gramos de materia prima de un producto farmacéutico potente en una balanza que solamente puede leerse con precisión a intervalos de 10 gramos. Deben proveerse de estos instrumentos en cantidad suficiente para que cada operación tenga utensilios para pesar y medir de suficiente exactitud y precisión.

Generalmente se dispone de una o cuando mucho de dos balanzas que no abarcan todas las escalas necesarias para pesar las diferentes cantidades de materias primas.

En la mayoría de los casos será necesario tener por lo menos tres balanzas:

Una con una capacidad hasta 200 gramos y sensibilidad de un miligramo para pesar los principios activos que actúan a muy bajas concentraciones.

Otra con capacidad hasta 10 Kg. y sensibilidad de medio gramo y una tercera con capacidad hasta 100 o 200 Kg. a la que naturalmente no se le podrá pedir una sensibilidad menor de 50

gramos.

Como una precaución final, las balanzas y básculas deberán ser revisadas periódicamente.

LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO

El equipo será limpiado y conservado regularmente para evitar el funcionamiento inadecuado o contaminación que pudiese alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto farmacéutico.

Existirán procedimientos escritos delegando la responsabilidad para la limpieza y mantenimiento (o conservación) y -- describiendo detalladamente los horarios de mantenimiento y -- limpieza, los métodos, equipo y materiales que serán usados y los métodos para armar y desarmar todo el equipo usado en la - manufactura, proceso, envoltura, o almacenamiento de un producto farmacéutico; dichos procedimientos por escrito serán seguidos al pie de la letra. Estos procedimientos incluirán, pero no necesariamente estarán limitados a lo siguiente:

- 1.- Eliminación o cancelación de la identificación de - previos lotes.
- 2.- Métodos de limpieza así como materiales y equipo -- que se emplearan.
- 3.- Horarios de limpieza y/o sanidad.
- 4.- Protección de artículos e instalaciones limpios contra contaminaciones antes de ser usados.

5.- Verificación de la limpieza de los de artículos e -
instalaciones inmediatamente antes de su uso.

6.- Documentación sobre limpieza, sanidad e inspección.

Una lista parcial de revisión para la limpieza de reci-
pientes y de bombas se alista a continuación.

Recipientes:

a).- El agua bajo presión esta disponible

b).- Hay vapor disponible

c).- Todos los recipientes se limpian inmediatamente --
después de usarse.

d).- Los recipientes limpios se etiquetan y se certifi-
can con firma y fecha.

e).- Los recipientes limpios se almacenan cubiertos en-
espacios separados dispuestos para ellos.

Bombas:

a).- Todas las bombas usadas en líneas de productos son
lavables (normalmente se usan bombas centrífugas y pueden lim-
piarse quitando la placa de enfrente).

b).- Todas las líneas que manejan productos pueden de-
sarmarse rápidamente para su limpieza.

c).- Se mantiene un registro de la limpieza de bombas y
líneas.

d).- El registro se certifica con firma y fecha.

Se requiere además que se mantenga un registro de lim--

pieza para cada pieza de equipo utilizada durante la producción de nuestros jarabes y suspensiones. Un registro de partida debe prepararse para cada pieza de equipo en un departamento con los datos siguientes:

- 1.- Departamento.
- 2.- Nombre y número de la máquina.
- 3.- Procedimiento de limpieza especificado paso a paso.
- 4.- Último producto y partida procesados.
- 5.- Producto y partida que van a procesarse.
- 6.- Firmas del operador y del supervisor y fecha.

Después de usar la pieza de equipo y antes de limpiarla debe llenarse una copia de esta forma. Siguiendo el procedimiento especificado de limpieza, un supervisor inspecciona y firma el registro antes de que el equipo se coloque en el área donde se almacena el equipo limpio.

Antes de su uso en la próxima partida, el equipo se vuelve a revisar en cuanto a limpieza y etiquetado. El registro entonces se firma y se fecha por el supervisor y el operador y se convierte en parte del registro permanente de partida que acompaña a los materiales a través de la producción.

Instructivos generales de limpieza de Equipo para jarabes y suspensiones son propuestos en las páginas 63 y 65 de este capítulo. El primero de estos instructivos corresponde a la sección de Manufactura y el segundo a la sección de envasado y - -

y acondicionamiento.

Es importante recordar que sacudir con cepillos fácilmente puede contaminar un producto y la aspiradora solamente puede quitar partículas gruesas pues no puede adherirse a las superficies del equipo. Ciertos solventes líquidos dejan residuos que se vuelvan contaminantes. Una limpieza completa solamente puede lograrse desarmando la máquina totalmente y usando guantes y -- procedimientos de limpieza cuidadosamente escogidos.

Es necesario un programa de mantenimiento y calibración de rutina para nuestro equipo. Antes de que se tome un peso o -- una medida en algunas de nuestras básculas por ejemplo deben balancearse y ponerse en cero. Los pesos y medidas standard deben estar disponibles para que los operadores puedan asegurar la -- precisión. Solamente los técnicos entrenados y experimentados -- deben reparar, calibrar y estandarizar el equipo; por lo tanto, deben estar disponibles a cualquier hora que se les necesite. -- La organización de estos trabajadores debe arreglarse para que haya un mínimo de rutina tediosa. El uso de un técnico eventual de servicio se recomienda para asegurar resultados óptimos. Como una precaución final, las balanzas y básculas deben ser revisadas por una organización de servicio externa (usualmente suministrado a través del fabricante) en un período establecido. La frecuencia del servicio depende del tipo de equipo y el grado -- de uso. Por ejemplo, las balanzas de torsión sensitiva pueden --

deshacerse de los residuos.

El equipo fijo debe estar sujeto para la seguridad, preferiblemente alejado de las paredes, techos y pisos, de manera que todas las partes sean fácilmente accesibles para desarmarlas y limpiarlas.

Por último recordemos que la capacidad de cualquier máquina de producción no puede excederse si se desea que la máquina dure y que su producción sea de la calidad deseada. Por lo tanto, la cantidad de producción para cualquier etapa en el ciclo de manufactura depende de la capacidad de el equipo asociado y también del control de los materiales y las propiedades físicas y químicas intrínsecas de sus ingredientes. Todos estos parámetros deben ser evaluados estadísticamente antes de comprar el equipo, desarrollar la fórmula y efectuar las operaciones de producción para que las partidas de producción posean características idénticas a las partidas de investigación y modelo.

INSTRUCTIVO GENERAL DE LIMPIEZA DE EQUIPO PARA JARABES
Y SUSPENSIONES

Sección de Envasado y Acondicionamiento

PRODUCTO _____ FECHA _____

No. DE LOTE _____ HORA _____

EQUIPO (S) No. (S) _____

MAQUINA LLENADORA

Desarmar lo más posible las partes que estarán en contacto con el producto y lavarlas perfectamente con solución tamizada de detergente, empleando escobillón o fibra para tallar según el caso. Enjuagar con agua caliente. Realizar estas operaciones con guantes y cubreboca.

En caso de que la llenadora hubiera sido utilizada para envasar algún producto que contenga aceite mineral o alguna - - substancia de naturaleza grasosa, proceder de la siguiente forma:

- 1.- Enjuagar con agua caliente para quitar el exceso de producto.
- 2.- Lavar con solución tamizada de detergente, empleando escobillón o fibra para tallar según el caso.
- 3.- Enjuagar con agua caliente.
- 4.- Hervir las piezas, cambiándoles el agua cuantas veces sea necesario hasta que no suelten grasa.
- 5.- Enjuagar con agua caliente.

6.- Armar la máquina y desinfectarla con cualquiera de las soluciones siguientes: Roccal 1 %, HTH 25 p.p.m. (Cloro libre), empleando cada una de ellas durante una semana, cambiando después a la siguiente.

Al emplearse estas soluciones se dejará actuar durante 1 o 2 horas y las mangueras serán específicas para cada producto.

En caso de no utilizarse la llenadora de un plazo máximo de 24 horas, antes de ser empleada será sometida a lavado y desinfección igual que si estuviera sucia.

El equipo complementario como: Bombas, mangueras, etc., será lavado y desinfectado como se indica en el Instructivo General de Limpieza de Equipo para Jarabes y Suspensiones, Sección de Manufactura.

Llenadora lavada y desinfectada por _____
 Desinfección: Hora Inicial _____ Hora final _____
 Solución antiséptica empleada _____
 Supervisado por _____

LIMPIEZA DEL CUARTO

Máquinas complementarias ()	Vidrios ()
Piso ()	Mueble ()
Paredes ()	Botes de basura con - - ()
	bolsa de plástico nueva

Vo. Bo. Garantía de Calidad _____

Fecha y Hora _____

**INSTRUCTIVO GENERAL DE LIMPIEZA DE EQUIPO PARA JARABES
Y SUSPENSIONES**

Sección de Manufactura

PRODUCTO _____ FECHA _____

No. DE MANUFACTURA _____ HORA _____

EQUIPO (S) No. (S) _____

TANQUES

1.- Lavar el tanque o los tanques que serán utilizados con solución tamizada de detergente, empleando escobillón o fibra para tallar según el caso. Enjuagar perfectamente con agua caliente. Realizar estas operaciones con guantes y cubreboca.

2.- Desinfectar el (los) tanque (s) con cualquiera de las soluciones antisépticas siguientes: Roccal 1 %, Formol 5%, HTH 25 p.p.m. (Cloro libre), empleando cada una de ellas una semana, cambiando después a la siguiente. Al emplearse estas soluciones, se dejará actuar durante 10-15 minutos con el agitador en movimiento. Para desinfectar toda la superficie interior del tanque o los tanques y el agitador correspondiente, será necesario conectar sistema de recirculación con bomba y mangueras perfectamente limpias.

En caso de no utilizarse un tanque o equipo en un plazo máximo de 24 horas, antes de ser empleado será sometido a lavado y desinfección igual que si estuviera sucio.

Tanque (s) lavado (s) y desinfectado (s) por _____

Desinfección: Hora inicial _____ Hora final _____

Solución antiséptica empleada _____

Supervisado por _____

Vo. Bo. Garantía de Calidad _____

Fecha y Hora _____

BOMBAS, FILTROS, HOMOGENIZADORA, MOLINOS

Desarmar lo más posible el (los) equipo (s) que va (n)-
a lavar y proceder en forma semejante a como se describe en la
vado y desinfección de tanques.

Bomba (s) lavada (s) y desinfectada (s) por _____

Supervisado por _____

Filtro (s) lavado (s) y desinfectado (s) por _____

Supervisado por _____

Filtro (s) Ertel lavado (s) y preparado (s) para esterilizar por _____

Supervisado por _____

Esterilizado (s) en autoclave a 121°C durante 60 minutos por _____

Supervisado por _____

(Anexar gráfica de esterilización perfectamente identificada).

Homogenizadora lavada y desinfectada por _____

Supervisado por _____

Molino lavado y desinfectado por _____

Supervisado por _____

LIMPIEZA DEL CUARTO

Piso () Plataforma
Paredes () Bote de basura con bolsa ()
de plástico nueva
Vidrios ()
Muebles ()

Vo. Bo. Garantía de Calidad _____

Fecha y Hora _____

CAPITULO V

PERSONAL

El personal responsable de dirigir la manufactura y el control de nuestros jarabes y suspensiones debe ser adecuado - en número y en antecedentes de educación, entrenamiento y experiencia, o una combinación de ellos, para asegurar que dichos productos tengan la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza que pretenden poseer. Todo el personal debe tener capacidades que corresponden con sus funciones asignadas, un entendimiento completo de las operaciones de manufactura o control que llevan a cabo y el entrenamiento o experiencia necesario e información adecuada acerca de la razón para aplicar las reglas pertinentes de esta parte en sus funciones respectivas.

La producción farmacéutica de cualquier compañía refleja la competencia, interés y habilidad de sus empleados. Los estudios han estimado que alrededor del 25% de todos los errores dentro de la fábrica, responsables del material defectuoso, se atribuyen al personal. Estos incluyen: desinterés, incapacidad para llevar a cabo una tarea asignada, fatiga y aún sabotaje intencional.

Al fabricante que desea enviar al mercado productos farmacéuticos de alta calidad, le es indispensable tener empleados que entiendan sus tareas asignadas y que traten de hacer -

lo máximo que su habilidad les permita.

El personal asignado a cada una de las operaciones que tienen conexión con la elaboración de materiales no terminados, de manufactura, empaque y control de productos farmacéuticos - debe poseer suficiente conocimiento y tener habilidad para llevar a cabo competentemente las tareas asignadas.

REQUISITOS GENERALES Y RESPONSABILIDADES:

1.- El personal científico debe calificarse a través de sus estudios académicos reconocidos.

2.- Los deberes de un técnico no son los mismos que los de un científico profesional.

3.- Los trabajadores de producción pueden estar calificados para el trabajo sin tener estudios académicos si el entrenamiento y la experiencia en el campo son suficientes para asegurarse de que sean competentes.

4.- Dependiendo de la tarea, cada persona debe haber -- mostrado ser competente para las responsabilidades de esa tarea, a través de una combinación proporcionada de educación y experiencia.

5.- Diferentes niveles de administración requieren diferentes proporciones y cantidades totales de educación académica, entrenamiento y experiencia.

Los estatutos actuales de igual oportunidad de trabajo dictan que el productor farmacéutico no puede discriminar la -

edad, raza, color, creencias, sexo u orígenes nacionales. Buenas prácticas de manufactura implican que el trabajador debe ser capaz de leer con suficiente habilidad para entender las ordenes escritas. Muchas compañías tienen el requisito de que el empleado termine sus estudios de secundaria o equivalente. Se presume que el trabajador, no importando su nivel de entrada, avanzará hacia mejores y mejor remunerados puestos, haciendo aprender habilidades básicas.

Para el personal de administración, científico y técnico, la contratación debe basarse en la práctica de empleos anteriores y también asegurarse que la persona y el puesto son mutuamente apropiados. El entrenamiento y la experiencia del candidato deberán cumplir con los requisitos de la organización.

Uno de los principios para el manejo del personal, es que la organización debe satisfacer requisitos básicos, intrínsecos y de jerarquía para el personal antes de que el trabajador se sienta completamente satisfecho. También ha sido demostrada una relación positiva entre la satisfacción en un trabajo, la productividad y el deseo del trabajador de cumplir con las tareas encomendadas. Las esperanzas de la gerencia pueden cumplirse solamente cuando las esperanzas y las necesidades del trabajador hayan sido cumplidas para que todas sus habilidades puedan usarse al máximo.

Todo el personal debe ser entrenado y enseñado en las tareas para las cuales ha sido asignado. Un período de entrenamiento formal, incluyendo procedimientos detallados y requisitos de calidad del trabajo es obligatorio y debe ser proporcional a la dificultad de la tarea para asegurar que el trabajador este familiarizado con ella al concluir el entrenamiento.

El período de entrenamiento debe incluir los siguientes puntos, pero no necesariamente estará limitado a ellos, ya que podría existir variación de acuerdo a las actividades a desarrollar por el nuevo personal:

- 1.- Organigrama de la Compañía.
- 2.- Recorrido general de la planta.
- 3.- Introducir al nuevo empleado con sus compañeros de trabajo con los cuales tendrá que convivir.
- 4.- Explicación breve de la organización y operación -- del departamento, al cual va entrar a formar parte, en todas sus secciones.
- 5.- Explicación clara y detallada de obligaciones, responsabilidades y derechos y ello como afecta a la organización.
- 6.- Dotar de locker, uniforme e instructivo para su uso.
- 7.- Indicar al empleado como obtener sus herramientas o equipo para el desarrollo de su trabajo.
- 8.- Explicar las reglas y prácticas departamentales como:

Hora de comida.

Periodo de descanso.

Fuego y procedimientos de emergencia.

Reglas sobre fumar.

Tarjetas de tiempo (si es aplicable)

9.- Mostrar el nuevo empleado:

El área de trabajo.

La localización de los cuartos de descanso.

La oficina y su lugar de trabajo.

Salidas en caso de incendios.

10.- Formas administrativas y su manejo.

11.- Formas de control y su manejo.

12.- Ordenes de manufactura.

13.- Direcciones de manufactura.

14.- Tipos de productos.

15.- Seguridad del producto.

16.- Miembros del equipo de emergencia.

CAPACITACION Y ADIESTRAMIENTO

Además del programa de orientación mencionado anteriormente se deberá familiarizar a los empleados con varios aspectos de la contaminación microbiana. Algunos tópicos de discusión deben incluir:

1.- Orígenes de contaminación

2.- Pequeñas y grandes condiciones que pueden afectar -

un producto.

3.- Métodos de control para una contaminación tales como: presión positiva en las áreas, lámparas ultravioletas, uso de bactericidas, fungicidas, etc, etc.

4.- Importancia de la limpieza y sanitización del equipo con énfasis en la concentración del sanitizador, tiempo de contacto, etc.

5.- Aspectos legales de la contaminación. Responsabilidad personal y de la empresa.

6.- Higiene personal: manos, cara, cabello, aliento, tipo de ropa adecuada en las áreas de producción, etc.

Una actitud que debe ser desalentada desde el principio es "si se ve limpio debe de estar limpio". Mucha gente con poco o sin ningún conocimiento de Microbiología encuentra dificultad para tener precauciones contra algo que no ve. Se puede hacer conciencia con el personal enseñándoles por ejemplo una caja petri contaminada por pelo, uñas, etc.

Este tipo de programas no debe restringirse al personal de manufactura y acondicionamiento, sino que debe estar abierto a todos especialmente a la gente de mantenimiento, almacenes y control de calidad quienes entran a las áreas de trabajo con mucha frecuencia.

Los empleados de la gerencia y el personal científico y técnico deberían ser estimulados a obtener una educación de --

postgraduados. Se necesita formar un plan de fondos para pagar las colegiaturas, que será reintegrado por los empleados. Colquios, seminarios y conferencias internas y externas, deben -- usarse para dar educación y entrenamiento en áreas apropiadas. La circulación de diarios y publicaciones sobre el ramo al personal que le concierne los ayuda a mantenerse expertos.

Deben mantenerse registros de educación y conservarse -- al corriente para todos los técnicos, científicos y gerentes. -- Incluyendo datos sobre los diferentes campos de operación:

1.- Todos los periodos de educación y entrenamiento formales, incluyendo los seminarios de la compañía y los industriales.

2.- Institución-fecha-grados.

3.- Titulos del curso-desempeño.

4.- Capacidades especiales-habilidad con equipo-análisis, etc.

5.- Premios académicos o industriales.

Estos registros deben mantenerse en un sitio central -- con acceso limitado. Deben considerarse parte del archivo confidencial de un empleado. Un repaso anual del departamento de personal con el empleado indica interés y preocupación por la actuación del individuo y su posición dentro de la compañía.

Los empleados también deben ser recompensados por logros extraordinarios, contribución o participación, ya sea en

forma de remuneración o reconocimiento. También debe de publicarse que el ascenso es posible y deseado por la compañía, - - puesto que esto sirve como incentivo.

Todo lo anteriormente mencionado debe ser tomado en --- cuenta ya que como sabemos los empleados son una parte inte--- gral y fundamental de cualquier programa total de calidad en - operación. La porción de garantía de calidad que le toca al -- personal consiste:

1.- Establecer controles de producción, calidad, mate--- rias primas y de laboratorio que incluyen descripción de trabaj--- jo, responsabilidades de trabajo, descripciones del equipo e - instrucciones de operación.

2.- Provisiones para comunicar procesos y procedimien--- tos adecuados de los supervisores jerárquicos inmediatos a los empleados directamente afectados.

3.- Asegurar la cantidad y la calidad necesaria de su--- pervisión para que el trabajo se haga correctamente la primera vez.

4.- Medios para estimular la comunicación en intervalos periódicos dentro y entre niveles de trabajo.

5.- Un programa de eliminación de errores para el em--- pleado, estimula a todos en la compañía a informar a un geren--- te designado cualquier fuente potencial de error y si es posi--- ble las medidas correctivas. Estos programas reducen errores -

de empleados y gerencia induciendo a la cooperación y un sentido de contribución entre trabajadores y gerencia. Sin embargo, los programas no son totalmente eficaces a menos que estén bien trazados. No son sustitutos para procedimientos normales de operación que cubren todos los aspectos de producción, como un sistema efectivo de comunicaciones horizontales y verticales, un número suficiente de supervisores y empleados motivados, con conocimientos y responsables, y medios y equipo adecuados.

FRACTICAS SANITARIAS

Cualquier persona que en cualquier ocasión parezca tener una enfermedad o heridas abiertas (detectadas a través de un examen médico o bien por observación del supervisor) que puedan afectar adversamente la seguridad o calidad de nuestros jarabes y suspensiones, deberá ser excluida de tener contacto con dichos productos hasta que su condición sea corregida. Se les debe dar instrucciones a todos los empleados para que avisen al personal de supervisión sobre cualquier condición que pueda tener tal efecto adverso en nuestros productos farmacéuticos.

Las medidas de control de personal deben incluir:

1.- Examen médico preliminar para todos los empleados incluyendo:

a).- Radiografía del torax.

b).- Prueba de Wasserman

c).- Prueba de tuberculosis.

2.- Exámenes periódicos. Por lo menos una vez al año.

3.- Mantenimiento de registros de incapacidades por enfermedad.

4.- Una constancia médica de "buena condición" para poder regresar al trabajo después de un periodo de enfermedad de más de una semana.

5.- Mantenimiento de registros de exámenes médicos y revisiones anuales de historias clínicas.

En la zona de fabricación se vigilará mucho al personal con prohibición absoluta de comer y beber y por ningún motivo se permitirá que nadie entre a esas áreas fumando aunque se trate de garantes, visitantes, inspectores, etc.

Se deberá ilustrar al personal para que tenga hábitos de limpieza convenientes, haciendo hincapié que deben lavarse las manos cada vez que vayan al baño y que usen guantes para manipular tanto materia prima como todos los elementos que entran en contacto con el producto elaborado.

Se contará con depósitos de basura en buenas condiciones, limpios y con tapa. Todo el personal deberá contar con su tarjeta de salud y su tarjeta de registro en la S.S.A.

HIGIENE PERSONAL

Todas las personas que de una u otra manera tengan con--

tacto con nuestros jarabes y suspensiones deberán seguir las siguientes prácticas de higiene.

1.- Los operadores deben estar limpios y presentar una buena apariencia todo el tiempo.

2.- Las manos deben ser lavadas antes de comenzar a trabajar y cada vez que regresen del baño, comidas, desayunos, etc.

3.- El cabello deberá mantenerse limpio y siempre cubierto.

4.- Las heridas abiertas deberán ser limpiadas, tratadas medicamente y cubiertas para eliminar alguna posibilidad de contacto con nuestro producto o materias primas.

5.- Las infecciones externas o internas, como de tipo respiratorio deberán ser reportadas al supervisor.

6.- Deberán usarse mascarillas si existen posibilidades de contaminación del producto por infecciones respiratorias, orales o intestinales.

Deberá haber una política liberal para aquellos que tienen síntomas de catarro u otras enfermedades sencillas que no envuelven incapacidad. Los empleados no se reportarán si son castigados mandándolos a casa, les rebajen su paga o se les diga que continuen en el trabajo porque "no importa realmente". A estos empleados se les debe permitir trabajar en tareas en las cuales ellos no puedan contaminar el producto y con su mismo salario.

No se recomienda separar del producto al empleado enfegmo o con heridas por medio de guantes, máscaras o ropa especial, ya que la incomodidad de su uso hace que el empleado se libre de ellos cuando no está siendo observado.

INDUMENTARIA.

La compañía deberá proveer al personal un número suficiente de uniformes limpios. Habrá reglas estipulando los intervalos máximos entre cambios para cada operación.

Deberá además proveerse al trabajador de los siguientes artículos procurando que estos posean las características que se anotan:

Uniformes:

1.- Se recomienda el uso de uniformes de una sola pieza (overoles) con manga larga. Para el caso de personal femenino los trajes de una o dos piezas con pantalones, apropiadamente ensamblados en las muñecas y los tobillos son mejores que las batas.

2.- Deberán usarse delantales en las operaciones en las cuales el operador pueda tener el uniforme en contacto directo con materias primas o producto terminado.

Cubiertas para la cabeza:

Deberán ser usadas gorras adecuadas especialmente en las áreas de producción, no importando que se trate de empleados o visitantes, estas deberán cubrir totalmente el cabello.

2.- Peinetas, seguros para el pelo, tubos para el mismo, no serán permitidos en las áreas de producción.

Guantes:

1.- Deberán usarse todas las veces que se manejen productos intermedios, materias primas o productos finales.

2.- Se recomienda el uso de guantes de hule latex.

3.- Mucho cuidado se deberá tener con la reutilización de guantes; estos no deberán ser dejados sobre repisas, tambores, etc., deberán ser mantenidos en condiciones de limpieza. - Cuando se ensucien deberán ser lavados o destruidos.

Zapatos:

1.- Deberán usarse zapatos de seguridad y verificar que sean usados. Deberán mantenerse limpios, libres de polvo y en buen estado.

2.- Deberán usarse zapatos de goma en zonas mojadas o en condiciones riesgosas.

Mascarillas:

1.- Las mascarillas para la cara deberán ser cómodas y de un material que no desprenda pelusas.

2.- Se recomiendan para evitar posibles contaminaciones al producto a través de las vías respiratorias.

3.- Deberán ser usadas especialmente por el personal de manufactura.

Todos estos efectos deberán ser personales y ser usados-

unicamente dentro de la planta y por ningún motivo se permitirá su salida de esta, así como tampoco la entrada de ropa y zapatos de calle dentro de las áreas de producción.

PROGRAMAS DE SEGURIDAD

Los programas de seguridad en la planta tienen un importante papel en el control de la calidad, ya que las condiciones peligrosas disminuyen la moral y la actuación del empleado. Este debe consistir de:

1.- Una campaña activa y permanente de seguridad por toda la planta incluyendo:

a).- Posters desplegados prominentemente y cambiados a menudo.

b).- Un letrero de "días sin accidentes" continuamente y a la vista.

c).- Boletines de seguridad con listas de recientes accidentes en la planta y métodos de prevención.

d).- Grupos de inspección de seguridad de varios departamentos para revisar áreas de trabajo periódicamente.

e).- Conferencias, películas.

f).- Equipo de seguridad disponible y gratuito a los empleados.

g).- Regaderas de seguridad y lavado de ojos en áreas peligrosas.

2.- Todas las tuberías correctas y continuamente identificadas.

casas, incluyendo la dirección de la corriente:

- a).- Agua potable para beber.
- b).- Gas
- c).- Líneas de vacío.
- d).- Drenaje.
- e).- Trabajo en proceso.
- f).- Líneas de vapor.
- g).- Ductos eléctricos.
- h).- Líneas de comunicación.
- i).- Agua de enfriamiento.
- j).- Agua destilada.

4.- Alarmas dentro de la planta y con su ubicación marcada.

5.- Teléfonos disponibles.

6.- Salidas para incendio claramente marcadas y lógicamente situadas.

7.- Luces y generadores de emergencia disponibles.

8.- Simulacros de incendio llevados a cabo regularmente.

9.- Grupos de emergencia incluyendo incendios y primeros auxilios, entrenados y rápidamente disponibles durante las horas de trabajo.

Por último podemos decir que el control total de calidad no deberá recaer únicamente en el departamento del mismo nombre sino que ésta deberá ser una actividad en la que participe toda

la planta y represente la responsabilidad combinada de todas -
las personas que componen las secciones de una compañía.

CAPITULO VI

ALMACENAJE

COMPONENTES

Todos los componentes y otros materiales usados en la manufactura, elaboración y empaque de los productos farmacéuticos, y los materiales necesarios para el mantenimiento de edificios y equipo, al recibirse deben almacenarse y manejarse de una manera segura, sanitaria y ordenada. Se tomarán medidas — adecuadas para evitar confusiones y contaminación cruzada que afecte los productos farmacéuticos o sus componentes. Los componentes no se usarán hasta que hayan sido identificados, muestreados y analizados para asegurarse de que cumplan con las especificaciones establecidas y son liberadas por una unidad de aprobación de materiales. El control de componentes incluirá — lo siguiente:

- a) Cada envase o componente será examinado visualmente antes de usarse, buscando cualquier daño o contaminación que haya sufrido, incluyendo el rompimiento de sellos cuando es tá indicado.

Estos párrafos establecen guías para el control por el fabricante de materiales usados en la producción del producto terminado o de materias primas que al final estarán en la fórmula de la dosis terminada. Las materias primas deberán ser —

controladas o identificadas apropiadamente bajo condiciones -- apropiadas para cada substancia individual. Se deben llevar registros para documentar las medidas utilizadas.

El control de componentes empieza antes de su recibo en el lugar de manufactura. La selección de materias primas y componentes es una tarea en común de investigación y desarrollo, que determina la calidad más económica de los materiales que son capaces de producir consistentemente un producto aceptable; del departamento de producción, que pudiera tener requisitos especiales de características físicas debido a su equipo de -- elaboración; del departamento de compras, que debe reunir información de proveedores, niveles de calidad y costos; y de -- control de calidad, que escribe especificaciones mínimas necesarias para asegurar calidad apropiada. El fin es obtener los materiales de la más alta calidad a un precio proporcionado -- con los requisitos de calidad. A menudo esto puede lograrse a través del conocimiento de varios métodos de manufactura para un componente o producto para que ciertos intermediarios sean eliminados, o arreglando con un fabricante que surta solamente el mejor material de su producción regular (sin costo adicional). El control empieza con la selección de la fuente, y una alternativa digna de confianza, y el sometimiento de especificaciones de componentes y materias primas apropiados. La siguiente información debe considerarse en la selección.

- 1.- ¿Hace el vendedor el material? (Usualmente el productor físico puede dar mejor servicio que el vendedor que lo compra para completar su línea de venta).
- 2.- ¿Está el número de partida del proveedor normalmente impreso en cada envase?
- 3.- ¿Está el número de partida para un solo lote uniforme? (Algunos vendedores "acomodan" a un comprador embarcando todos los envases de material bajo un número de orden con el mismo número de partida aunque el material proviene de varias producciones. El tamaño de la producción del vendedor debe determinarse).
- 4.- ¿Tiene el vendedor un sistema confiable de control de calidad?
- 5.- ¿Qué otros productos son hechos por el vendedor? (Alertas a la posibilidad de problemas de contaminación cruzada).

El método más efectivo para determinar las prácticas de los proveedores es a través de una extensiva inspección de su planta antes de firmar el contrato. Esta investigación de materias primas que se usan en gran cantidad, de ingredientes farmacológicamente activos, y de etiquetas, es una inversión ya que reduce la entrada de material defectuoso a la planta.

ESPECIFICACIONES PARA MATERIAS PRIMAS

El criterio más importante en la selección del proveedor es su habilidad para entregar material que cumple con las

especificaciones determinadas. Las especificaciones iniciales al vendedor incluyen:

1.- Definición del material:

- a. nombre químico
- b. grado de hidratación o solubilidad
- c. forma de cristal
- d. forma estereoisomérica

2.- Explicación del uso planeado y su conveniencia para ello.

3.- Aclaración de que todo el material asignado a un mismo número de control sea de una sola serie de producción.

4.- Apariencia.

5.- Densidad en volúmen.

6.- Tamaño de la serie de partículas (para sólidos).

7.- Análisis de identificación.

8.- Análisis de potencia. (Este debe ser por ensayo oficial o normal cuando sea posible).

9.- Pureza (pruebas y límites para impurezas específicas).

10.-Esquema de muestreo para usarse durante la producción.

11.-Requisitos de empaque:

- a. Los envases deben ser adecuados para su embarque.
- b. Los envases deben ser adecuados de tamaño y peso para su manejo dentro de la planta.

(1) Tamaño

(2) Material del envase, grado, peso, color, recubrimiento.

(3) Materiales selladores en las tapas.

12.- Identificación y etiquetado de los envases para componentes.

- a. nombre del producto.
- b. grados o calidad.
- c. nombre del proveedor.
- d. dirección apropiada del comprador del embarque.
- e. lote o número de clave del proveedor.
- f. número de identificación del comprador.

13.- Una cláusula permitiendo revisión de especificaciones que el comprador juzgue apropiadas.

14.- Una garantía de que todos los materiales cumplen con las normas de las especificaciones.

DEPARTAMENTO DE RECEPCION DE MATERIALES

El recibo, en el sitio de elaboración de los componentes y materias primas que se ordenaron inicia una secuencia de flujos de documentación e información que los acompaña a través de los ciclos completos de producción y distribución. Todos los componentes usados en la manufactura y elaboración de productos farmacéuticos, sin importar si aparecen o no en el producto terminado, deben ser identificados, almacenados, probados, inventariados, manejados y controlados de manera que sea seguro que satisfacen las normas de identidad, potencia, calidad, pureza y que estén libres de contaminantes potencia-

les a causa de su origen, almacenamiento y uso. Es obvio que el material que no ha sido etiquetado adecuadamente o ha sido dañado en tránsito no debe ser aceptado por el fabricante.

El exámen visual en los andenes de recepción debe incluir la inspección de:

- 1.- Envase, tapas y sellos intactos.
- 2.- Evidencia de daño por agua.
- 3.- Evidencia de infestación por roedores o insectos.
- 4.- Etiquetado apropiado fijado de la manera especificada.

Los envases que no cumplan los requisitos de este exámen no se aceptarán y deben ser regresados al vendedor.

Si el material es aceptado, la recepción se apunta en tres libros de registro al entrar a la planta en los que se consideran individualmente:

- 1.- Materias Primas.
- 2.- Material de empaque.
- 3.- Maquilas.
- 4.- Fecha de recibo.
- 5.- Número de control asignado por la compañía que recibe.
- 6.- Identificación del producto; nombre y número usado por la compañía que recibe.
- 7.- La cantidad contenida en cada número de control. Un número de control solamente debe incluir material de un solo ciclo de producción.

5.- Proveedor o vendedor.

9.- Número de existencia o de control asignado por el proveedor o número de nota de entrada al almacén.

10.-Número de orden de compra (pedido)

11.-Número de nota de embarque del remitente.

Una vez que se registra la recepción, debe marcarse el número de control asignado a cada lote de componente por el departamento de recepción en cada envase del componente para que todo el material usado durante la producción pueda ser rastreado y controlado. Además, toda la información pertinente debe transmitirse a los departamentos de compras y de control de inventarios para sus registros y usos. El departamento de compras debe ser notificado cuando a los materiales se les rehúse la entrada para que se inicie una investigación con el vendedor.

El supervisor de recepción debe asignar un número de control separando a cada material que entre con un control diferente del vendedor o con un número de lote en la secuencia en que se recibe, a menos que se establezca un sistema en el que las materia primas sean siempre identificadas por el número asignado a la requisición de compra original. Esto permite que estos materiales sean manejados más fácilmente y usados con una base de primera entrada-primer salida (FIFO). También debe mantenerse un registro de muestras separado que indique:

- 1.- Nombre o iniciales de la persona que tomó la muestra del componente.
- 2.- Disposición final después de la inspección.
- 3.- Persona que tome el control del material después de la disposición.
- 4.- Fechas de estas operaciones.

El material recibido apropiadamente identificado debe ser etiquetado claramente para mostrar su condición de cuarentena, después debe ser aislado y almacenado en un área de cuarentena para evitar su uso en producción antes de la aprobación del laboratorio. El aislamiento representa dificultades a veces, pero ninguna de estas es infranqueable y se pueden utilizar separadores físicos. Al final, esto no solamente satisface al control de calidad, sino que mejora la organización y facilita el acceso e identificación de los materiales. También simplifica la rotación de las existencias y ayuda a eliminar el desperdicio potencial que puede venir debido a envejecimiento y almacenamiento continuo.

El área de almacenamiento debe proveer las condiciones necesarias para mantener la integridad física y química del producto, incluyendo control de temperatura, humedad y otros requisitos, cuando sean necesarios. La ley también especifica que el material mismo no debe contaminarse químicamente, microbiológicamente o por insectos, polvos o otras partículas. De -

igual manera, el material mismo no debe servir de contaminante para otros materiales en la planta. Este requisito de almacenamiento y manejo existe para todos los sitios dentro de la planta.

- (b) Un número adecuado de muestras serán tomadas de un número representativo de envases de componentes de cada lote y serán sujetos a una o más pruebas para establecer la identidad específica.
- (c) Las muestras representativas de componentes propensas a ser contaminadas con suciedad, infestación por insectos u otros contaminantes externos, serán examinados apropiadamente.
- (d) Muestras representativas de todos los componentes que se van a usar como ingredientes activos serán analizadas para determinar su potencia con objeto de asegurarse de que tengan las especificaciones apropiadas.
- (e) Las muestras representativas de componentes en peligro de contaminación microbiológica serán sujetas a pruebas microbiológicas antes de usarse. Tales componentes no deben contener microorganismos que sean objetables en vista del uso que se les va a dar.

A pesar de que los componentes y materias primas normalmente se reciben de fuentes dignas de confianza, seguidas por un procedimiento preciso de análisis, y se usan poco tiempo --

después en el ciclo de producción, todos los componentes deben ser probados cualitativa y cuantitativamente con objeto de asegurar la buena condición del producto terminado.

Los laboratorios de control de calidad deben ser notificados de los materiales que se van a mostrar. Esto normalmente se lleva a cabo por el departamento de recepción de materiales, que envía una forma de Recibo-Muestreo al laboratorio.

Tarjeta de Muestreo

Una forma de tarjeta de muestreo se prepara para el departamento de recepción para cada lote de material que entra. La copia principal puede ser retenida por el departamento de recepción como un registro permanente de la entrada de todos los suministros. Se envía una copia al laboratorio químico y/o microbiológico y sirve como identificación de los suministros preliminares de materiales para los registros de laboratorio. Esta forma contiene los siguientes datos:

- 1.- Fecha.
- 2.- Nombre del producto, número, grado.
- 3.- Proveedor y número de lote del proveedor.
- 4.- Número de control interno asignado.
- 5.- Número interno de orden de compra.
- 6.- Método de entrega, embarcador, números.
- 7.- Cantidad o número de recipientes y cantidad en cada uno.

Puede ser suficiente que el departamento de recepción -

llene la forma y retenga solamente los datos indicados arriba para los registros internos. Sin embargo, la forma debe contener datos adicionales para que sean usados por los laboratorios de análisis en los registros que requieran.

8.- Explicación del uso que se les va a dar.

9.- Plan de muestras usado para el espécimen del laboratorio.

a. especificación de la cantidad obtenida para la muestra

b. tipo de envase que se usará para las muestras

c. número de muestras tomadas

d. número de envases muestreados

10.- Apariencia y condición de los envases y de las etiquetas pegadas.

11.- Firma del probador del laboratorio.

12.- Firma del supervisor del departamento de recepción.

13.- Firma del supervisor del laboratorio de control de calidad.

El requisito para "muestras representativas" para determinar pureza, identidad, potencia y calidad debe extenderse a todos los materiales usados en la producción farmacéutica, no nada más a ingredientes activos. La posibilidad de contaminación química y microbiológica y otras impurezas presentes en los excipientes, requiere que el fabricante prudente tenga más precaución que la que se prescribe. La muestra representativa se logra tomando suficiente materia prima de suficientes envases para tener una idea de la composición del lote completo. -

Esto debe basarse en el número de envases que entren por número de control. Aunque se presume que los contenidos asignados a cada número de control sean homogéneos, el muestreo debe hacerse de un número de envases y de un número de sitios dentro de los envases. Los procedimientos incluyen:

- 1.- Sacar muestras al azar de un número determinado de envases asignados a cada número de control.
- 2.- Etiquetar las muestras con la información presente en el recipiente de componentes.
- 3.- Volver a sellar y a poner en su lugar el recipiente muestreado. Marcar el recipiente "muestreado".
- 4.- Verificar el muestreo antes y después de tomarlo (o sacarlo) con el supervisor del departamento de recepción para completar la documentación.

Los procedimientos de control llevados a cabo por los laboratorios para cada componente aseguran que las especificaciones establecidas son de hecho mostradas por los productos recibidos. Para materias primas esto incluye verificación de aquellos artículos delineados bajo las especificaciones del producto, MDA, u otros documentos. Sin embargo, control de calidad no solo debe conocer las especificaciones internas establecidas, sino también los requisitos oficiales para cada artículo.

(f) Los componentes aprobados serán identificados apropiadamente

te y vueltos a probar según sea necesario para asegurar -- que llenen las especificaciones apropiadas de identidad, - potencia, calidad y pureza al ser usados. Esto requiere lo siguientes:

- 1) Los componentes aprobados deben manejarse y almacenarse para evitar que contaminen o sean contaminados por otros productos farmacéuticos o componentes.
 - 2) Los componentes aprobados deberán usarse de tal manera que la existencia más vieja se usa primero.
 - 3) Los componentes rechazados serán identificados y guardados para evitar su uso en procedimientos de manufactura o procesado para los cuales no son apropiados.
- (g) Se mantendrán registros apropiados incluyendo lo siguiente:
- 1) La identidad y cantidad del componente, el nombre del - proveedor el número de lote del proveedor y la fecha de recepción.
 - 2) Exámenes y pruebas hechas y componentes rechazados y lo que se hizo con ellos.
 - 3) Un inventario y registro individual para cada componente usado en cada partida de productos farmacéuticos manufacturada o procesada.
- (h) Una muestra de reserva debidamente identificada de todos - los ingredientes activos, consistente por lo menos del doble de la cantidad necesaria para todas las pruebas requere-

ridas que serán retenidas hasta completar por lo menos dos años después de las distribuciones del último lote del producto farmacéutico que contenga el componente, o un año -- después de la fecha de caducidad de éste último lote de -- productos farmacéuticos, el período que sea más largo.

Los resultados del análisis del componente regulan las medidas de control futuras. El material rechazado que no cumple con las especificaciones de calidad debe ser:

- 1.- Etiquetado o rotulado para indicar su estado, incluyendo:
 - a. identificación del producto -nombre y número-
 - b. número de control asignado.
 - c. cantidad rechazada
 - d. número de rechazo u otros medios apropiados para controlar el material rechazado
- 2.- Conservado en aislamiento hasta ser regresado al vendedor o puedan deshacerse de éste apropiadamente.

Debe notificarse a:

- 1.- Departamento de recepción - para reubicar el material.
- 2.- Departamento de compras

El material aceptado por el laboratorio de control para ser procesado debe controlarse para que sus características no se alteren antes del proceso de manufactura. Las medidas apropiadas incluyen:

- 1.- Notificación a recepción para que retire el lote de mate-

ria prima del área de cuarentena.

- 2.- Quitar la etiqueta "cuarentena".
- 3.- Todos los envases deben rotularse "aprobado por laboratorio" con una etiqueta permanente que incluya:
 - a. identificación del producto con nombre y número
 - b. número de control
 - c. fecha de caducidad después de la cual necesita volver a probarse
 - d. fecha de liberación por el laboratorio.
- 4.- Los envases deben cambiarse a condiciones apropiadas de almacenamiento para transferirlos al ciclo de producción con la base de lo que primero entra-primero sale (FEPS).

REGISTROS DE LABORATORIO.

El laboratorio de control de calidad debe mantener archivos que registran los análisis y pruebas hechos a las materias primas y componentes asignados a cada número de control.- Los registros se pueden archivar por los números de control en orden consecutivo o por la identidad del material (números de artículo). Los archivos también deben indicar la ubicación de la muestra retenida.

La tarjeta de muestreo que es emitida por el departamento de recepción, sirve como la información inicial de entrada a los laboratorios. El laboratorio entonces establece un archivo separado para cada número de control del componente asignado.-

Este registro tiene una lista de todos los procedimientos, - - pruebas y análisis hechos los cuales permiten al laboratorio - el hacer una recomendación de aceptar o rechazar los componentes.

Tarjeta de Materias Primas.

Este documento contiene los siguientes datos:

1. Número del componente o materia prima y número de identificación del artículo
2. Número de control asignado por el departamento de recepción
3. Número de orden de compra
4. Número de lote del proveedor
5. Cantidad recibida y fecha de llegada
6. Todas las pruebas hechas, incluyendo exámen microbiológico
7. Los standars de prueba aplicables con referencia a las especificaciones oficiales, internas o de materias primas
8. Resultados de las pruebas efectuadas
9. Químicos o analistas que hicieron las pruebas
10. Recomendación de aceptar o rechazar
11. Firma de los supervisores y fecha

Control de Etiquetas de Aceptación

El laboratorio también debe controlar el traslado de -- componentes aprobados del área de cuarentena antes de usarse.- El método más satisfactorio es pedirle al departamento de control que se les fije "etiquetas de liberación" a cada envase -

del lote aprobado. Solamente debe prepararse una etiqueta para cada recipiente (el mimeógrafo u otros métodos de duplicación son satisfactorios para lotes grandes) y estas etiquetas deben asignarse a un solo empleado para que las pegue. Esto debe registrarse en un registro especial que contenga los siguientes datos:

1. Nombre e identificación del componente
2. Número de control asignado
3. Número de envases en el lote y etiquetas recibidas
4. Firma de la persona que toma en custodia
5. Fecha

El propósito de este procedimiento y del registro es reducir la probabilidad de que componentes incorrectos o no aprobados entren a los ciclos en manufactura.

Un registro similar debe retenerse para los componentes rechazados. Este registro también contiene información concerniente a la disposición del material no satisfactorio.

Despacho de Materia Prima.

Un departamento especializado en despachar componentes farmacéuticos o químicos (dispensario) es el método ideal para mantener el control y para entregar cantidades apropiadas de ingredientes apropiados al proceso de manufactura. Los registros mantenidos por este departamento detallan y hacen un inventario de componentes aprobados y permiten la contabilidad

de todas las materias primas despachadas para lotes y partidas específicas.

El control máximo sobre todos los productos químicos debe asegurarse en esta etapa vital de la producción. Estos incluyen:

1. Solamente a los materiales que han sido aprobados para su uso por los laboratorios de control de calidad se les permite estar en el área.
2. Todos los envases de materias primas deben estar rotulados para indicar la salida del laboratorio con aprobación y mostrar datos sobre la fecha de caducidad.
3. Todos los envases que se usan como surtidores de materias primas para pesos consecutivos deben etiquetarse para mostrar el número del lote de producción o el de partida con que se despachó y la cantidad despachada.
4. Los materiales deberán surtirse para la fórmula asignada solamente después de la aprobación del supervisor de las cantidades apropiadas.
5. Un sistema con personas que hacen un trabajo y personas que revisan lo que se hizo deberá utilizarse para verificar las sumas e identidades de las cantidades medidas.
6. Firmas registradas de todo el personal que maneje o revise materiales.

Generalmente se envía una orden para el despacho de ma-

terias primas por el departamento de planeación de producción y control al departamento de despacho de productos farmacéuticos (dispensario). Esta orden se transmite muy efectivamente y con la menor posibilidad de error con una copia de la fórmula-maestra de partida indicando los ingredientes apropiados y cantidades correctas para el lote o partida. Los registros de emisión o despacho deben mostrar las cantidades específicas de -- los ingredientes designados que entran a producción para facilitar el rastreo de las materias primas a través de la manufactura y por último hasta los ciclos de distribución.

Registro de Componentes

Este archivo indica el despacho de todos los componentes a la partida o lote de producción por número o nombre de componente y número de artículo, así como el número de control que se le asigna al entrar a la planta. Debe incluir los datos siguientes:

1. Nombre y número de identificación del componente.
2. Número de control que se le asigna al recibirlo.
3. Cantidad recibida; número de recipientes y cantidad en cada recipiente.
4. Nombre y número del artículo de cada producto en el que el componente se usó.
5. Número de partida o lote que esté usando el componente.
6. Cantidad usada en cada lote o partida.

7. Fecha en que se usó.
8. Cantidades para inventario y contabilidad.
9. Supervisor o persona que registra la anotación.

Cada componente al que se le asigne un número de control diferente debe tener un archivo.

Registro de Recipientes.

Cada recipiente que se utilice como envase de materias primas para diferentes lotes o partidas debe ser etiquetado para indicar su condición. Este rótulo o etiqueta puede servir como una revisión doble para reconciliar las cantidades pedidas y la cantidad real tomada del envase después de hacer cada pesaje.

Debe incluir:

1. Nombre y número de identificación del componente.
2. Número de control.
3. Cantidad en el envase (total-tara= peso neto).
4. Número de partida o lote en el cual se usa.
5. Cantidad despachada al número de lote o partida.
6. Nombres del pesador, del chegador y fecha de despacho.

El rótulo o etiqueta se llena después de cada vez que haya sido pesado y se compara la cantidad en el envase con el balance teórico. Si no coinciden, una investigación deberá explicar satisfactoriamente cualquier discrepancia antes de que a los materiales se les pueda dar salida.

Proveedores de Componentes

La sección sobre componentes afecta no solamente al fabricante de productos farmacéuticos, sino también a sus proveedores y reempacadores de su producto. Con referencia a productos farmacéuticos, "componentes" incluye a los materiales que nunca se consumen sin ser procesados. Como muchos componentes se compran, es provechoso examinar las obligaciones del fabricante del producto terminado y las obligaciones del proveedor.

Para solicitudes de Nuevos Productos, el productor debe entregar un informe identificando a cada persona que haga cualquier parte de las operaciones y explicando su parte en ellas, y también un informe firmado por cada persona describiendo a conciencia, directamente o por referencia, los métodos, equipo y controles de su parte en la operación.

La doctrina de McPherson vs. Buick, que se sigue muy -- uniformemente en el campo de responsabilidades legales por productos, encuentra al fabricante del producto terminado expuesto a ser acusado por un litigante dañado debido a componentes defectuosos. El único remedio para el fabricante que ha procesado el material defectuoso, es que obtenga una indemnización del proveedor.

Cuando un fabricante de productos químicos vende una materia prima a un fabricante de productos farmacéuticos, es necesario que el fabricante del producto químico se apegue a todos los requisitos de la ley si el producto químico concuer-

da con la definición de lo que es un producto farmacéutico o sea: "artículos que van a usarse como componentes en productos que se pretenden usar en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de enfermedades en humanos u otros animales".

Aunque se prohíbe específicamente el representar o sugerir en el etiquetado de un artículo que éste está garantizado por la ley, deben recibirse garantías apropiadas con los componentes, incluyendo la seguridad de un registro apropiado.

El envase de productos farmacéuticos cuando es para muestra o en envase despachador, y se embarca o se guarda después del embarque, en comercio interestatal, debe cumplir con ciertos requisitos de empaques y etiquetado.

Estos están restringidos a los productos farmacéuticos y artefactos que son, como práctica común, destinados para ser procesados, etiquetados o reempacados.

1. En cantidades substanciales.
2. En establecimientos diferentes de aquellos donde fueron procesados o empacados originalmente.
3. Con la condición de que esos productos farmacéuticos y artefactos no estén adulterados o mal marcados, de acuerdo con el decreto, cuando dejan este establecimiento secundario del procesador, etiquetador o reempacador.

Para efectuar esta directriz legislativa se tienen los-

siguientes reglamentos que tienen efecto de ley.

- a) Hace notar que la duración de tal exención se extiende desde el tiempo de introducción al comercio interestatal, el tiempo en el comercio interestatal (tiempo de embarque), y el tiempo en que entra y se guarda en el establecimiento secundario para que ellos puedan hacer el trabajo asignado -- con él. Tal tiempo de exención de los requisitos de empaque y etiquetado.
- b) Trata con etiquetado y similitud en apariencia, dirección, cantidad y los cargos
- c) indicación de que forma hábito
- d) nombre no patentado y disposición de ingredientes
- e) (instrucciones, uso, advertencias)
- f) requisitos condensados, se basa en dos factores alternativos:
 1. Que el primer embarcador, sea en realidad el operador -- del segundo establecimiento también; por ejemplo, la --- Planta Pfizer en Terra Haute manda material a su planta en Groton, Connecticut, para proceso adicional.
 2. Si el primer operador de la mercancía no está relacionado en propiedad con el segundo, el embarque debe estar precedido por un arreglo por escrito y firmado por ambas partes, incluyendo las direcciones del negocio. Esto -- usualmente se guarda en copia.

Este arreglo debe indicar claramente las especificaciones para el proceso, el etiquetado o reempacado, para asegurar que el producto farmacéutico o artefacto, al estar terminado no violará la ley por adulteración o por estar mal marcado. -- Aunque esto puede incorporarse en el contrato regular entre -- las dos partes, al hacer esto se corre el riesgo de tener que exponer el contrato total a la indagaciones de la agencia, con base en su derecho de examinar este escrito por dos años (ambas partes) después del embarque o entrega final de tal producto o artefacto por el establecimiento respectivo.

Tenga presente que no hay necesidad legal, ni debe asumirse, que el producto terminado deba regresar a la primera -- parte. Muy a menudo va inmediatamente a terceras partes implicadas en la distribución del producto, tales como mayoristas, casas de envío, agentes de ventas, etc.

Este requisito es frecuentemente olvidado con relación a viejos productos farmacéuticos y a productos nuevos.

REGISTROS Y PROCEDIMIENTOS DE DISTRIBUCION

Procedimientos de Distribución

Procedimientos por escrito serán establecidos y seguidos, describiendo la distribución de productos farmacéuticos.- Incluirán lo siguiente:

- a) Un procedimiento estableciendo la distribución en primer lugar de la existencia aprobada más antigua de un producto --

farmacéutico, siempre y cuando sea posible.

- b) Un sistema mediante el cual se podrá determinar la distribución que se efectuó de cada lote de un producto farmacéutico para facilitar ser recogido si fuese necesario.

Registros de Distribución

Los procedimientos de distribución y control de almacén de artículos terminados incluirá un sistema por el cual se puede determinar rápidamente la distribución de cada lote de producto para facilitar su retiro del mercado si es necesario. -- Los registros dentro del sistema contendrán el nombre y la dirección del consignatario, la fecha y la cantidad embarcada y el número de lote o de control del producto farmacéutico. Los registros se retendrán por lo menos por dos años después que la distribución del producto se haya completado o por un año después de la fecha de caducidad del producto, el período que sea más largo.

Para asegurar la calidad del producto, el control del almacén de productos terminados incluirá un sistema para que las existencias aprobadas más viejas se distribuyan primero -- cuando sea posible.

Los registros de distribución y los procedimientos se formularán para facilitar el retiro del mercado de productos defectuosos. Un requisito del sistema es que control de calidad libere y apruebe cada lote de producto farmacéutico antes

de que se pueda distribuir. Este control de artículos terminados para embarque permite que solo entren al comercio aquellos productos que por los análisis han mostrado conformidad con los reglamentos establecidos.

El productor debe conservar registros de todas las transacciones de distribución que envuelvan artículos en proceso o terminados. Todos los registros deberán subordinarse por el número de lote o partida de manufactura o por el número de control de empaque como un medio de contabilidad hasta que el embarque deja el control directo del producto. Este tipo de archivo o índice permite una determinación eficiente del receptor de un lote sujeto a retiro del mercado, ya que solamente se necesita examinar un registro de embarque. Dependiendo de los procedimientos de marcaje de las compañías individuales, los registros de distribución pueden indicar embarques a consignatarios para empaquetar o etiquetar, o a un distribuidor independiente, o a un mayorista, a una farmacia de menudeo, un médico o posiblemente al consumidor.

El control total de calidad de productos farmacéuticos requiere que se tomen medidas precautorias adecuadas para mantener la seguridad y eficacia del producto. Si se han utilizado condiciones de almacenamiento especiales en el lugar de fabricación y procesamiento, estas condiciones deberán mantenerse durante el proceso de distribución. Este requisito se indi-

cará con etiquetas colocadas claramente en cada recipiente de embarque. Estas precauciones deberán anotarse en el talón de embarque y se conservarán en los registros de la transacción del embarque del productor.

Datos importantes incluidos en los registros de distribución:

1. Número y fecha de la orden
2. Nombre y número de cada producto embarcado
3. Cantidad de cada producto embarcado
4. Número de lote, partida y/o número de control de empaque de cada producto.
5. Número de orden del consignatario
6. Nombre del consignatario, dirección y número de registro -- que apliquen.
7. Métodos de distribución o embarques
8. Nombre del distribuidor--dirección
9. Fecha de embarque
10. Precauciones especiales que deben utilizarse.

Aunque se pueden utilizar una variedad de sistemas de registros de distribución, se considera importante que el número de lote o de control se anote en las copias que se conservan de las facturas de embarque como una precaución mínima.

El proceso de distribución también incluye otras consideraciones. Debe arreglarse de modo que el producto más viejo-

salga primero. Este requisito armoniza con el intento de estabilidad y fecha de caducidad. El sistema de distribución debe incluir para que este movimiento se logre.

Todos los registros de distribución deberán conservarse por un tiempo mínimo de dos años después de que se haya terminado el proceso de distribución para cualquier número de control. Si se usa una fecha de caducidad de dos años para un producto, entonces los registros de distribución deberán conservarse por lo menos por un año después de la fecha de caducidad. Se dirige la atención al fraseo de esta sección, que indica un período mínimo de dos años para retención de registros, pero también parece indicar un período más largo si es necesario para facilitar el retiro del mercado de un artículo particular - si este permanece en el comercio por un período mayor de dos años.

Archivo de quejas

Todas las quejas por escrito u orales referentes a un producto farmacéutico serán revisadas por la unidad de control de calidad y una determinación será tomada sobre si es necesario o no una investigación. Cualquier queja involucrando la posible falla de un producto farmacéutico para cumplir con cualquiera de sus especificaciones, será investigada.

Un registro por escrito de cada queja o investigación será conservado en un archivo destinado para quejas sobre pro-

ductos farmacéuticos. El registro por escrito incluirá el nombre y potencia del producto farmacéutico, número de lote, nombre del quejoso, naturaleza de la queja, y respuesta al quejoso. Si se efectúa una investigación, el registro incluirá el motivo por el cual una investigación no fue necesaria, y el nombre de la persona responsable de la que tomó dicha determinación. El registro será conservado durante por lo menos dos años después de la fecha de caducidad del producto farmacéutico. Las compañías que tengan más de un establecimiento conservarán una copia de cada registro de una queja en el establecimiento donde el producto farmacéutico involucrado fue fabricado, procesado, o empacado (pero no necesariamente en cada establecimiento donde solo fue almacenado).

CAPITULO VII

REGISTROS Y PROCEDIMIENTOS DE PRODUCCION Y CONTROL

REGISTROS MAESTROS DE PRODUCCION Y CONTROL.- Para asegurar la uniformidad de partida a partida, un registro --- maestro de producción y control será preparado para cada uno - de nuestros jarabes y suspensiones y para cada tamaño de partí - da de dichos productos, será fechada y firmada (o con inicia-- les) por una persona competente y responsable, y será revisada, ajustada, fechada y firmada (o con iniciales) por una segunda persona competente y responsable.

El registro de la fórmula maestra, que debe prepara - rse para cada producto farmacéutico, describe completamente todos los aspectos de su manufactura, empaque y control. Su -- función es asegurar la pureza, identidad, calidad y potencia - de cada dosis a través de toda su vida antes de usarse de la - siguiente manera:

- 1.- Especificando una formulación fija.
- 2.- Identificando el criterio de calidad para com - ponentes.
- 3.- Proporcionando un sistema explícito de instruc - ciones para manufactura.
- 4.- Describiendo un sistema concienzudo de super-- visión de calidad.

- 5.- Delineando procedimientos sistemáticos de muestreo.
- 6.- Haciendo una lista de análisis y pruebas exactos.
- 7.- Estableciendo métodos para asegurar la contabilidad completa de todo el material, incluyendo el de empaque y etiquetado.

Puede ser de dos clases:

- 1.- La fórmula maestra que da las proporciones de los ingredientes en la formulación.
- 2.- La fórmula maestra de partida que especifica las cantidades absolutas de ingredientes potentes y excipientes específicos.

La fórmula maestra es la producción total de las secciones de diseño, especificación y control de todo el producto.

Debe existir una fórmula maestra para cada producto farmacéutico producido. Por lo tanto, si la compañía produce diferentes niveles de dosificación del mismo ingrediente activo, cada uno requiere una fórmula maestra separada, aunque pueda haber datos e información idénticos en cada una.

La fórmula maestra debe guardarse en un lugar con acceso altamente restringido, preferiblemente con una sola persona a cargo de su control.

La fórmula de partida se deriva de la fórmula maestra y contiene la cantidad precisa de cada ingrediente que se usará en un solo ciclo de manufactura. Las cantidades deberán coincidir

incidir con la disponibilidad y capacidad del equipo. La fórmula de partida debe conservarse bajo las mismas condiciones - que la fórmula maestra.

REQUISITOS PARA LA PREPARACION DE LA FORMULA MAESTRA.

1.- El registro maestro de producción y control incluirá: el nombre del producto, descripción de la forma de dosificación, y una muestra o copia de cada etiqueta y de todos los otros etiquetados asociados con la unidad de manuseo o de granel, incluyendo copias de tal etiquetado, firmado (o con iniciales) y fechado por la persona o personas responsables de la aprobación de tal etiquetado.

El nombre del producto consiste de la marca del fabricante o marca registrada, el nombre genérico (químico) o establecido (si es diferente) y la fórmula química.

La forma de dosificación consiste de la composición física del producto terminado y también el método de administración.

La etiqueta es la información escrita, impresa, o gráficamente descriptiva colocada sobre el producto o sobre el envase inmediato.

Deben adjuntarse etiquetas y copia del etiquetado, que sean muestras auténticas de aquellas usadas en producción, a la fórmula maestra. Las fotocopias son insuficientes, por que

los colores y la calidad del papel no se pueden apreciar claramente.

Las etiquetas y el etiquetado de la fórmula maestra sirven como originales contra las cuales comparar todas las copias que entren, designadas para la producción, antes de que salgan al mercado. Como tales, deben de mantenerse al día, reflejando todos los cambios en dosificación, indicaciones, contraindicaciones, administración, advertencias y otra información. El uso de revisiones en serie con números prefijos o sufijos en el número clave de identificación de etiquetas y etiquetado, se recomienda para lograr el control deseado.

Deben establecerse medios para determinar si las etiquetas y el etiquetado que se están usando en producción concuerdan exactamente con la muestra fijada en la fórmula maestra.

2.- El registro maestro de producción y control incluirá: el nombre y peso o medida de cada ingrediente activo por unidad de dosificación o por unidad de peso o medida del producto farmacéutico terminado, y un informe del peso o medida total de cualquier unidad de dosificación.

El fabricante prudente incorporara cada uno de los siguientes parámetros a la fórmula maestra.

a).- Peso absoluto y proporción peso/peso de cada ingrediente activo y de cada excipiente presente en el producto terminado, incluyendo:

1. El peso o medida deseado para cada unidad de dosificación.
2. El peso o medida deseado del lote de producción.

b).- El peso o medida completo de la unidad de dosificación terminada consiste tanto del peso deseado como cifras "falta-sobrante" que sirven como límites de control estadístico máximos y mínimos.

Los límites de control para cada unidad de dosificación o grupo de unidades de dosificación muestreadas deben estar perfectamente dentro de las especificaciones oficiales o establecidas para asegurarse de que cumplen con los requisitos legales.

3.- El registro maestro de producción y control incluirá: una lista completa de ingredientes señalados por nombres o claves suficientemente específica para indicar cualquier característica de calidad especial; un informe exacto del peso o medida de cada ingrediente sin importar que aparezca o no en el producto terminado, excepto que se permitan variaciones razonables en la cantidad de componentes necesarios en la preparación de la forma dosificada, con la condición de que se incluyan estipulaciones para tales variaciones en el registro maestro de producción y control; una declaración apropiada concerniente a cualquier exceso calculado de un ingrediente; una explicación apropiada del peso o medida teóricos en varias etapas del proceso y una declaración del resultado teórico.

Cada ingrediente que entre en el ciclo de producción de-

de ser especificado, ya sea por nombre o por una clave alfabética o numérica, preferiblemente un sistema combinado de ambos, - para mantener mejor control sobre las materias primas. Las características distintivas deben también especificarse para cada componente. Estas incluyen peso, variación en el tamaño de las partículas, forma cristalina, rasgos físicos u organolépticos - distintivos, y cualquier medio cualitativo o cuantitativo para reducir los errores en la selección de componentes.

Un medio efectivo de asegurar el control de ingredientes es el asignar a cada forma física o química diferente de un ingrediente un señalador separado de clave específica, por ejemplo: cada forma de sal, forma de cristal o diferente grado de hidratación de un ingrediente tiene un número de artículo diferente y separado. Para reducir los errores en la selección y uso, el señalador en clave se usa como segundo identificador y las características distintivas sirven como una revisión adicional.

Debe pesarse o medirse cada ingrediente que entre al ciclo de producción para asegurarse que cada partida posee los -- mismos atributos de pureza, identidad, potencia y calidad. Para prevenir errores, todas las medidas o pesos deben hacerse en unidades del mismo sistema. El mismo sistema debe ser usado en todas partes y los sistemas no deben mezclarse. Solamente una unidad, como gramos, debe usarse en todas partes con una políti

ca uniforme en cuanto al uso de ceros y puntos decimales. Una idea es usar tres columnas de peso, rotuladas respectivamente "kilos", "gramos" y "miligramos"

Se permite variación en la cantidad de componentes específicos agregados mientras las tolerancias para estas diferencias se incluyan en la fórmula maestra. También deben identificarse las condiciones que garantizan estas variaciones usadas en el proceso de manufactura. Estas variaciones incluyen normalmente las de las materias primas activas que no tiene el 100 % de potencia, para que puedan ajustarse en cantidad y compensar por la falta o exceso de potencia. Se debe especificar la potencia del material utilizado y los cálculos que se hicieron para determinar la cantidad ajustada deben mostrarse en el registro de fórmula de partida. Usualmente no se usan las materias primas cuya potencia se desvía más del 10 % de lo especificado.

Para efectuar este ajuste apropiadamente es necesario - hacer un análisis cuantitativo regularmente a todos los ingredientes activos, como parte del control de materias primas, y asignarles una fecha de caducidad basada en su estabilidad.

Deben especificarse en la fórmula maestra de partida -- los resultados teóricos para la partida al terminarse los diferentes pasos de manufactura en proceso. Deben especificarse - la reconciliación del resultado verdadero y el resultado teóri

co después de cada operación en la cual los componentes de materias primas sean agregados al proceso y antes de que el trabajo en proceso se transfiera del control de un departamento a otro. Los resultados teóricos son iguales a las cantidades totales acumuladas de todos los ingredientes en la fórmula menos la evaporación de solventes o las cantidades retiradas después de que se completó la operación. La determinación del resultado verdadero es necesaria para controlar la cantidad que entra al siguiente proceso de manufactura y para hacer determinaciones de contabilidad exactas.

4.- El registro maestro de producción y control incluirá: una descripción de los envases, tapas y materiales de empaque y terminado.

Estas descripciones incluyen las descripciones completas de todos los envases y tapas que están en contacto con el producto y de todos los componentes que acompañan al producto empacado cuando se distribuye.

El envase y tapa o cierre también incluye artículos como el tapón de algodón colocado en la parte superior de las botellas, sellos de aire entre la apertura del envase y la tapa y la entrada de aire.

Los datos requeridos para la descripción completa de cada producto incluyendo niveles y formas de dosificación diferentes consisten en:

- 1.- Nombre y número de parte.
- 2.- Composición
- 3.- Dimensiones-cantidad usada.
- 4.- Color
- 5.- Tratamientos o procesos especiales hechos al artículo

10.

Los materiales de empaque y terminado son todos los --- otros artículos usados para exhibir y proteger el producto durante su embarque y almacenamiento. Estas cajas, empaques, líneas de empaques, separadores, gramas, cinta adhesiva y todos los otros componentes que acompañan el producto en el comercio interestatal deben describirse exactamente por:

- 1.- Nombre y número de parte
- 2.- Composición.
- 3.- Dimensiones.
- 4.- Peso.
- 5.- Cantidad usada.
- 6.- Dónde se usa.

5.- El registro maestro de producción y control incluirá: instrucciones de manufactura y control, procedimientos, especificaciones, anotaciones especiales y precauciones a seguirse.

Las instrucciones de manufactura y control deben incluir

todas las operaciones desde el despacho de las materias primas hasta la terminación del producto a granel y las operaciones de empaque.

La fórmula maestra de partida debe describir completamente todas las operaciones requeridas para manufacturar un producto farmacéutico. Es la principal fuente de información y comunicación de los científicos que formularon la forma dosificada terminada hacia los numerosos operadores que deben reproducir el mismo producto farmacéutico en una escala de producción en masa. Por lo tanto, debe asegurar la reproducción y control -- del producto farmacéutico y del paquete etiquetado para muestreo, de partida a partida.

El diseño de la hoja para una fórmula de partida, debe facilitar que sea completada por operadores y supervisores durante las operaciones de producción. Los requisitos de información específica deben explicarse y se debe dejar suficiente espacio para que se pueda dar la respuesta completa requerida.

Las instrucciones de manufactura son ordenadas por la secuencia en la cual ocurren durante el proceso y deberán describirse completamente la operación que se va a llevar a cabo. Estas incluyen:

- 1.- La operación que se va a efectuar.
- 2.- Los ingredientes que se van a agregar por nombre y número.

- 3.- Cantidad de cada ingrediente.
- 4.- Secuencia en la cual van a agregarse los ingredientes.
- 5.- Tiempo transcurrido para cada operación efectuada.
- 6.- Equipo que se va a utilizar por nombre y número designados.

Las operaciones de producción y control ocurren en diferentes sitios dentro de la planta. Los registros de partida que acompañan el material a través del proceso proveen información para los operadores y también sirven como medios para documentarse acerca de que ingredientes se agregaron, que medidas de control se usaron durante el proceso, el análisis final del producto farmacéutico, y la enorme cantidad de información que se produce durante el ciclo de manufactura. Debido a este flujo el medio de información debe ser durable y dar protección a las formas que encierra. Ya que es aconsejable conservar las porciones de manufactura y producción del registro de partida juntas durante estas operaciones, muchos fabricantes llevan registros de partida para un solo ciclo de producción consolidados en una bolsa de polietileno. Además de la información que se pone en el registro de producción de la partida, los departamentos que contribuyen al ciclo de manufactura deben guardar registros exactos de entradas y salidas de material, procesos efectuados, resultados y comentarios acerca

de las operaciones dentro del departamento.

REGISTROS DE PRODUCCION Y CONTROL DE PARTIDA.- El registro completo de producción de partida es un documento legal y debe retenerse un mínimo de dos años, después que se haya -- terminado la distribución de la partida o por un año después - de la fecha de caducidad.

No se considera suficiente que los registros de producción y control de partida liberada sean correctamente llenados, si no están disponibles para un rápido retiro de los archivos. Se sugiere que todos los registros completos asociados con una sola partida de producción sean consolidados y archivados para asegurar acceso rápido.

No hay un único método correcto para asignar números de control o de lote a las partidas de producción. Muchas compañías mayores utilizan un departamento de planeación de producción que coordina las necesidades del mercado, niveles de inventario y necesidades proyectadas de manufactura. Este departamento puede asignar números de control en serie a la fórmula cuando se pone en circulación para la producción, o cada producto puede tener un block de números de control asignados a - el, para un periodo de tiempo específico. El primer método -- permite una idea general de cuando fue manufacturado el producto; el segundo indica cuantas partidas de un producto específico han sido procesadas. Ambas son compatibles con el método -

de control de inventarios de primero entra-primeros sale (PEPS)

El registro de partida incluirá:

1.- Una copia exacta del registro apropiado de la fórmula maestra, revisada, fechada y firmada (o con iniciales) por una persona competente y responsable.

Se deben duplicar las instrucciones, procedimientos, especificaciones y los controles establecidos en la fórmula maestra de partida, para que sirvan de guía para las operaciones de producción reales.

Se puede lograr el duplicado exacto copiando la fórmula maestra a mano en mimeógrafo, fotocopiadora o métodos de impresión por computadora. Se recomiendan los tres últimos métodos por económicos y exactos. El volumen de operaciones y equipo son los últimos determinantes entre las alternativas.

Puede haber errores en las copias automatizadas, debido a borrones, manchas extrañas que estén parcialmente cortadas. Se debe revisar cada copia, fecharla y firmarla por una persona capaz de detectar cualquier error, usualmente un supervisor de departamento, antes de que las operaciones de manufactura se inicien.

2.- Un registro de cada paso importante en la manufactura, proceso, empaque, etiquetado, análisis y control de la partida, incluyendo: fechas, equipo individual usado y líneas empleadas; identificación específica de cada partida de componen

tes y productos usados durante el proceso; pesos y medidas de los componentes y productos usados durante el proceso y del -- control de laboratorio; identificación de las personas que directamente efectúen, supervisen o revisen cualquier paso importante en la operación.

Como se mencionó, la fórmula de producción de partida - sirve como medio para registrar todos los procesos y procedimientos que se requieren en la producción de productos farmacéuticos. La fórmula en sí misma puede dividirse en diferentes secciones para facilitar su paso a través de áreas de control diferentes. Mientras se mantengan registros exactos, ordenados y eficientes durante la producción para que puedan reunirse al concluir la producción, el sistema en sí será operable.

La siguiente información debe incluirse en la fórmula - de partida, esta incluye los siguientes puntos, aunque no son todos:

- 1.- Etiquetas de los recipientes que trasladan las materias primas y los componentes que entran al ciclo de producción fijadas a la fórmula de partida cuando se agrega material, u otros medios de registro:
 - a.- Nombre y número de cada componente.
 - b.- Cantidad agregada.
 - c.- Número de control asignado a cada lote de materia -

prima.

d.- Fecha de pesado.

e.- Persona encargada de pesar.

f.- Persona que revisó el peso.

2.- Todo el equipo de proceso utilizado y certificación de su limpieza.

3.- Espacio utilizado para la operación.

4.- Firma del operador para cada paso.

5.- Firma del supervisor para cada paso.

6.- Fechas para cada paso.

7.- Gráficas de control.

8.- Registros indicando tiempo y temperatura.

9.- Pruebas hechas en proceso y los resultados.

10.- Muestras tomadas (de productos terminados o en proceso) número, tiempo de retiro, nombre de quien tomó la muestra.

11.- Conciliación del resultado teórico contra el verdadero.

Se enfatiza el requisito de que cada operación necesita la firma de la persona que realiza la etapa y la del supervisor que verifica que la etapa de manufactura se efectuó como se indica en la fórmula. Esta división de personas que hacen un trabajo y personas que revisan lo que se hizo, cada uno de los cuales certifica que realmente se efectuó el procedimiento

señalado, es fundamental al concepto entero de control de calidad de nuestros jarabes y suspensiones.

3.- El registro de partida incluirá: Un número de partida que identifica que todos los documentos de control y de producción relacionados con la historia de la partida y de todos los números de control y de lote asociados con la partida.

A cada partida de material que se está produciendo de be asignarsele un número que sirve como medio de control, i-- identificación, ubicación y determinación de la disposición fi nal. A menudo a un lote de producción se le asigna una clave alfabética-númerica y cada partida del lote se marca sonsecu tivamente con números o letras.

Es importante que los números de control de todos los materiales que entren permanentemente con el número de lote o partida al que fueron asignados. Esto facilita la contabilidad del material y también sirve como entrada para la contabi lidad de costos. Una vez que se asigna el número de lote o - partida, este sirve también como medio principal para que el laboratorio de control de calidad identifique el producto far maceútico durante los análisis en proceso o para salir al mar cado.

Todos los análisis que los laboratorios de control le hacen al producto farmacéutico se anotan en los registro in--

ternos del laboratorio con el número de lote o partida asignada a esa unidad particular de producción y con el nombre del producto y su número.

Si se utiliza un solo lote del producto a granel manufacturado en más de una orden de empaque, la fórmula de producción de la partida debe incluir:

- 1.- Cada orden de empaque a la cual el producto a granel es asignado.
- 2.- Números de control de empaque, si son diferentes.
- 3.- Cantidad utilizada en cada orden.
- 4.- Fecha de cada operación de empaque.

El completar grandes cantidades de órdenes de empaque puede requerir productos de más de un lote de producción. Si es así, los registros permanentes de empaque deben incluir cada número de lote o partida del producto utilizado para llenar cada orden. Se debe pensar en un método para indicar cuando una partida de producción diferente entra a la etapa de empaque para poder tener la contabilidad de las cantidades totales usadas. Dos sistemas usados son:

- 1.- Se pueden iniciar números de control de empaque preparados cada vez que un nuevo producto a granel de diferente partida o lote entre al ciclo de terminado. Este método tiene la desventaja de fragmentar la orden de empaque en dos o más números de control.

2.- Un solo número de control asignado a una orden de empaque puede aumentarse con un señalador en prefijo o sufijo alfabético o numérico cada vez que se use un nuevo producto a granel perteneciente a un número diferente de lote o partida. Este sistema es apropiado en operaciones de acabado en que se usan números de control de empaque con stáncil en etiquetas y etiquetado durante la operación.

La intención es asegurar que en el caso de tener que retirar el producto del mercado (reconciliación), esto puede hacerse rápidamente. Esto hace necesario que los registros permanentes de partida, tanto para el producto en proceso como para el producto terminado, muestren y hagan referencia a los números de lotes y partidas que fueron asignados a un número de control de empaque y los números de control de terminado que fueron llenados con material a granel de un solo lote o partida. Cada número también sirve para localizar los registros de laboratorio para información de prueba y análisis. Aunque está permitido, no se recomienda la práctica de llenar una orden de empaque con material de más de un lote debido a la complejidad de asignar un número de control, evitar el mezclar productos de dos lotes diferentes, y la dificultad para localizar una clave de control modificada con un mayorista o en el anaquelel de una farmacia.

SISTEMAS NUMERICOS DE IDENTIFICACION DE MATERIAL

En este punto sería útil describir más claramente un sistema farmacéutico alfabético-numérico.

1.- Todas las materias primas, componentes y provisiones, al entrar tienen número de artículo.

Fuente: Departamento de compras-especificaciones del material.

Función: Identificar el material por tipo y características específicas.

2.- Todas las materias primas recibidas (ingredientes activos y excipientes) reciben un número consecutivo de control o de existencias. Un número de existencias para cada lote recibido de un vendedor individual.

Fuente: Departamento de recepción de materiales.

Función: Proveer contabilidad y medios para identificar y controlar el lote diferente recibido del vendedor. Se supone que cada lote es homogéneo.

3.- Un número de lote o partida se asigna a cada ciclo programado de manufactura de un producto. El número de lote puede dividirse en varias partidas dependiendo de la capacidad del equipo.

Fuente: Planeación de producción.

Funciónes a) mantener control de contabilidad sobre cada ciclo de producción.

b) Identificar el rendimiento de un ciclo separado de producción, para registros permanentes del laboratorio de control y del departamento de empaque.

4.- Se les asigna números de producto a cada producto farmacéutico diferente que posea características sustancialmente idénticas.

Por lo tanto, cada lote de un producto manufacturado y empacado separadamente que es producido por un solo fabricante, lleva el mismo número de producto.

Fuente: Planeación de producción.

Función: Proveer medios alternativos y duplicativos de identificación del producto, tanto dentro como fuera de las operaciones de la compañía.

5.- Los números de control de empaque son designados para cada orden de empaque para proveer medios para identificar y especificar los números del lote o partida manufacturados, y utilizados en la operación con objeto de controlar el producto durante el mercadeo. Como es un requisito fechar los productos farmacéuticos el número de control provee un medio de identificar la edad del producto farmacéutico; el número de control provee un medio de identificación clara cuando se coloca en la caja de empaque, en caso de que se quiera retirar el producto de la circulación (reconciliación) y permite mayor con-

trol en el proceso de distribución.

Fuente: Planeación mayor control sobre producto terminado durante y después del proceso de distribución.

4.- Registro de partida incluirá: un registro de cualquier investigación hecha. Se requiere que la supervisión repase, comente y resuelva cualquier discrepancia o desviación de los standards prescritos en la fórmula maestra, además, cualquier lote o partida anterior del producto farmacéutico que haya sido sujeto a una variación similar de los standards específicos, debe ser identificada y compuesta antes de que el producto farmacéutico salga al comercio para propósitos de marcado.

Los comentarios de la supervisión deben incluir:

1.- Descripción del problema.

- a). Standar específico que muestre variación y cantidad.
- b). Dónde se descubrió.
- c). Cuándo se determinó.
- d). Extensión del problema dentro del lote y de otros lotes posiblemente afectados.

2.- Comentario de su gravedad con relación a posible adulteración del producto terminado.

3.- Método satisfactorio de reelaboración o recuperación si es aplicable.

4.- Acción correctiva tomada dentro del departamento para el susodicho lote y una investigación hecha de otros lotes posiblemente afectados.

5.- Firma y fecha de investigación del supervisor.

Este comentario puede colocarse directamente en la fórmula de partida o en una hoja separada que se fija a la fórmula.

PROCEDIMIENTOS DE PRODUCCION Y CONTROL

Los procedimientos de producción y control incluirán todas las precauciones razonables, incluyendo las siguientes, para asegurar que nuestros jarabes y suspensiones producidos tengan la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza que -- aseguran poseer.

Los departamentos de gerencia, supervisión y control de calidad deben inspeccionar y revisar las etapas de producción y suministrar revisiones para reducir al mínimo el error humano, los excesos en variabilidad por causas del equipo, y las condiciones que hacen que un producto terminado no posea la pureza, identidad, potencia o calidad que pretende tener. Las medidas de control tomadas durante las operaciones individuales de producción definirán cuán bien se han identificado las variaciones y errores evitables. La calidad del trabajo en -- proceso y de los productos terminados demuestra cuán bien han

sido controlados.

Deben hacerse instrucciones escritas para los operado-- res y guías para el personal de supervisión que definan los ni-- veles de producción basados científicamente para todas las ope-- raciones en proceso. Estos deben ser consistentes con aque--- llos indicados en los registros de la fórmula maestra y de pro-- ducción de partida, y deben armonizar con los que se han desa-- rrollado durante las fases de investigación y desarrollo. Los controles deben asegurar que el producto cumple con los nive-- les aprobados y establecidos de calidad, tanto en cada lote co-- mo en una base de lote a lote.

Cada paso importante en el proceso, tales como la selecc-- ión, pesado y medida de los componentes, la adición de ingre-- dientes durante el proceso, el peso y medida durante varias e-- tapas del proceso, y la determinación del rendimiento termina-- do, deberá hacerse por una persona responsable y competente, y revisado por una segunda persona; o si tales pasos en el proce-- so están controlados por equipos de precisión automáticos, me-- cánicos o electrónicos, su funcionamiento apropiado será ade-- cuadamente revisado por una o más personas competentes y res-- ponsables. El registro escrito de los pasos importantes en el proceso, se identificarán por la persona que efectúa estas --- pruebas y por la persona encargada de revisar estos pasos. Ta-- les identificaciones serán registradas inmediatamente después--

de que se completen tales pasos.

Los que hacen la tarea y los que la revisan pueden ser sustituidos en ciertas operaciones de pesar, medir o identificar, por equipo de precisión automática. Los departamentos de gerencia, producción e ingeniería deben de considerar varias pruebas de control de calidad antes de hacer la sustitución. Entre estas se encuentran las siguientes:

1.- La máquina debe estar diseñada específicamente o modificada suficientemente para efectuar la función apropiadamente.

2.- La máquina debe ser probada y los resultados logrados deben ser equivalentes o superiores a las operaciones manuales.

3.- La función designada se completa exacta y precisamente de acuerdo con los standards establecidos.

4.- Las máquinas o instrumentos se estandarizan, revisan y prueban regularmente antes de usarse en proceso.

5.- Esta información se mantiene en un archivo departamental permanente para cada pieza de equipo.

6.- El archivo de equipo debe contener, y el equipo debe etiquetarse con la última fecha de calibración y la frecuencia de calibración necesaria para la operación apropiada.

OPERACIONES CRITICAS PARA MANUFACTURA.

Las operaciones críticas y delicadas se determinan mejor para cada fabricante considerando el alcance y naturaleza de sus operaciones. Una alta incidencia de cualquier error en particular en el ciclo de producción que se atribuye a una sola operación, causaría que esa etapa se volviera importante.

Las siguientes son usualmente operaciones críticas para manufactura:

- 1.- La selección de existencias, identificación, pesar o medir y reconciliar los ingredientes activos y excipientes -- en el departamento de despacho de materias primas (dispensario).
- 2.- La adición de estas materias primas durante las operaciones de producción.
- 3.- La terminación de operaciones críticas de manufactura en proceso por cada uno de los diferentes departamentos envueltos. Esto incluye mezclar, filtrar líquidos, llenar, etc.-
- 4.- Repaso de controles de manufactura en proceso, como se designa en la fórmula de partida.
- 5.- Determinaciones finales de peso para reconciliar rendimientos teóricos con rendimientos reales en cada departamento. Cada lote de material manufacturado y de materias primas que entre a producción debe ser identificado por un superior, y los pesos, según fueron determinados por pesadores e inspectores, deben compararse con los pesos alistados en la fórmula maestra de

partida por un supervisor. Esta secuencia debe hacerse tanto por el departamento que completa la operación de manufactura como por el departamento que recibe el material para la siguiente etapa.

Se requiere verificación tanto por el empleado que efectúa la operación como por el inspector para determinar la terminación satisfactoria de la operación. Esto hace necesario el uso de formas de registro para que estas firmas y fechas puedan escribirse legiblemente. Las firmas entonces se vuelven parte de los registros permanentes de cada lote o partida manufacturado.

RECIPIENTES, LINEAS Y EQUIPO

Todos los recipientes, líneas y equipo usado durante la producción de una partida de nuestros jarabes y suspensiones, serán siempre identificados adecuadamente para indicar de una manera precisa y completa su contenido y cuando sea necesario, la etapa de proceso de la partida.

Debe haber disponibles para el fabricante medios para producir suficientes cantidades de etiquetas semipermanentes para todos los recipientes usados para transporte y almacenamiento y para el equipo utilizado para la producción. Un método de hacer esto para operaciones en gran escala, es con una prensa de imprimir automática conectada a una computadora. Las etiquetas

tas se imprimen en la misma secuencia que la fórmula maestra - de la partida y se incluyen en el paquete cuando se transfieren a producción. También pueden prepararse modelos para usarse en mimeografos y duplicarse fácilmente. Las etiquetas auto adheribles son fácilmente manejadas y procesadas por ambos tipos de equipo duplicador. Las etiquetas deben ser suficientemente grandes para que se puedan leer fácilmente, y contener espacio suficiente para escribir los siguientes datos:

- 1.- Nombre y número del producto.
- 2.- Número de lote o número de partida.
- 3.- Cantidad total de recipientes en la partida; número individual de recipientes.
- 4.- Cantidad contenida en el recipiente individual.
- 5.- Firma del operador, y la del inspector cuando sea apropiado.
- 6.- Fecha.
- 7.- Última operación completada.

Los datos (1) y (2) pueden estar ya impresos en la etiqueta, y los restantes se llenan al terminarse las operaciones. Cuando hay más de un tambor por partida, cada tambor debe numerarse en secuencia, por ejemplo si contáramos con 5 tambores - la identificación sería 1-5, 2-5, 3-5, 4-5, 5-5, consecutivamente cuando se llena para aumentar la contabilidad.

Otras necesidades de control de calidad incluyen:

1.- El peso del recipiente vacío con la tapa y el sello fijados al tambor antes de su uso.

2.- Todo el equipo en uso apropiadamente identificado.

3.- Toda la identificación anteriormente fijada debe quitarse, y si no es posible, debe destruirse cuando el recipiente se vacíe.

4.- Nada más se etiquetarán los recipientes que se están usando en el proceso o están llenos de producto; ningún recipiente debe etiquetarse antes de usarse.

5.- Todos los recipientes para cada lote y partida se numeran consecutivamente.

6.- La operación que se está efectuando se describe en la etiqueta del recipiente.

7.- Los recipientes que contengan materiales de desperdicio, muestras, sobras, etc., deben ser etiquetados para indicar su contenido.

8.- Los recipientes que se están utilizando como surtidores de provisión para operaciones continuas deben marcarse "aprobado para (operación)" por personal de supervisión antes de ser usados.

9.- Todos los recipientes deben etiquetarse por fuera, en un lado y en la tapa. Si una etiqueta no contamina el producto, debe ponerse una dentro del recipiente.

Si las operaciones que se están efectuando en un cuarto,

cabina o cubículo dividido también debe identificarse esta área. Se recomienda una etiqueta de identificación con varios propósitos, que indique la etapa operacional que se está efectuando en el lugar en que se está usando, el producto y número de lote que se está procesando, la fecha del proceso, y los datos siguientes:

- 1.- Seguridad de que el cuarto está limpio.
- 2.- Seguridad de que el equipo está limpio.
- 3.- Seguridad de que se están usando los materiales correctos.
- 4.- Firma del supervisor y fecha.

Deberán establecerse procedimientos apropiados para reducir al mínimo el peligro de contaminación cruzada de cualquier producto farmacéutico mientras se está manufacturando o almacenando. La gerencia debe determinar donde ingredientes diferentes, tanto activos como excipientes, están en peligro de ponerse en contacto con los contaminantes. Deben formularse procedimientos, especificaciones, equipo o alteraciones de la planta para prevenir que esto ocurra.

Algunas consideraciones importantes son:

- 1.- Todas las materias primas deben recibirse de los vendedores en recipientes que no hayan sido usados anteriormente.
- 2.- Los recipientes deben estar intactos y tener la fuerza suficiente para evitar el escape de materias primas.

3.- Los recipientes estarán diseñados para permitir un cierre perfecto después del muestreo.

4.- Los recipientes de materias primas estarán perfectamente cerrados cuando no estén en uso.

5.- Las materias primas serán separadas por los números de lote del vendedor durante el almacenamiento.

6.- Todas las materias primas pesadas y distribuidas estarán en casillas separadas.

7.- Las materias primas para un número de lote o partida serán distribuidos una sola vez.

8.- Las materias primas pesadas serán colocadas en recipientes separados. Estos recipientes pueden juntarse en uno o más recipientes sellados para enviarse a manufactura.

9.- Se usarán instrumentos limpios y no porosos ni reactivos para pesar o transferir materias primas.

10.- Los materiales de un lote estarán adecuadamente separados de los otros. Ejemplo: no es el mismo cuarto de producción, casilla o cubículo; o cuando estén almacenados habrá --- 50 cm. de espacio entre diferentes lotes o tambores almacenados sobre tarimas diferentes.

11.- Todos los recipientes para el producto a granel, deben limpiarse cuidadosamente antes de usarse: recipientes de cartón tendrán forro limpio de polietileno doblado sobre la orilla.

12.- Los recipientes y el equipo que se están usando - en las operaciones de producción estarán cubiertos cuando pueda haber contaminación; ejemplo durante los descansos, siempre que el recipiente no esté siendo llenado o vaciado durante la operación del equipo.

13.- Todos los recipientes serán sellados después de ser llenados.

14.- Se usarán procedimientos adecuados de limpieza en todo el equipo de producción antes de usarlo.

15.- El equipo limpio será usado para manufacturar solamente un lote de producción.

16.- El área de producción estará limpia, ordenada y - aseada todo el tiempo.

17.- El equipo de control de polvo estará en operación durante la producción.

18.- La suciedad, polvo o derramamientos del producto - se recogerán con aspiradora inmediatamente. Aceites, grasas - y todos los materiales que no están envueltos en operaciones - deberán limpiarse con trapos o secadores desechables.

19.- Los recipientes de aprovisionamiento estarán cerrados hasta que el proceso se inicie.

20.- Los recipientes de aprovisionamiento serán retirados del área inmediatamente que estén vacíos.

21.- Todo el equipo de empaque será limpiado de produc

to antes de usarse.

22.- Todo el producto se guardará dentro de los límites del área de empaque.

23.- Las áreas separadas de empaque estarán aisladas por paredes o divisiones.

CONTROLES EN PROCESO.

Para asegurar la uniformidad e integridad de los productos, habrá controles adecuados en proceso, tales como revisar: si es adecuada la mezcla, la homogeneidad de las suspensiones, el color de nuestros jarabes y el llenado correcto en ambos casos serían algunos ejemplos. El muestreo en proceso será hecho en intervalos apropiados usando el equipo adecuado.

Hay dos tipos de controles en proceso:

1.- Aquellos que se efectúan por personal de producción al tiempo de la operación para asegurar que la maquinaria está dando rendimientos dentro de los límites de control establecidos.

2.- Aquellos efectuados por el personal de control de calidad del laboratorio para asegurar conformidad con las especificaciones oficiales o internas antes de procesos adicionales o de ser liberadas para su distribución.

Los controles de manufactura en proceso son establecidos por personal de control de calidad y de producción para asegu--

rar que un porcentaje predecible de cada ciclo de producción -- cumple con los estandares aceptables de tolerancia determinados durante la etapa de desarrollo del producto.

Los controles serán regidos por los atributos que se consideran críticos para la calidad del producto. La frecuencia - del muestreo se determina por la economía, ya que todo el pro-- ducto entre la última revisión satisfactoria y una revisión en-- que se encontró defecto, es sospechoso de defecto. Las frecuen-- cias recomendadas se basan en las cuotas usuales de producción.

Deben mantenerse gráficas de control apropiadas para ca-- da uno de estos artículos con datos en cuanto a variación y pro-- medio y ser incluidas con la fórmula de producción de partida - como parte de los registros permanentes de cada lote.

Las gráficas de control deben mostrar:

- 1.- Nombre y número del producto.
- 2.- Número de lote.
- 3.- Número de partida.
- 4.- Número de recipiente que se estaba procesando cuando se tomó la muestra.
- 5.- Fecha.
- 6.- Operador.
- 7.- Especificaciones mínimas y máximas según están esta-- blecidas en la fórmula maestra.

Estas gráficas de control deben llenarse a medida que se

hacen las pruebas por el operador y se conservarán en el lugar de la máquina.

Antes de que se inicien las operaciones se deben hacer arreglos para separar muestras de la producción que se usarán para juzgar la calidad de la producción. También se harán --- arreglos para separar y etiquetar apropiadamente la producción que no satisfaga las especificaciones de control.

Durante la producción los operadores pueden ajustar la maquinaria para mantener el rendimiento dentro de las tolerancias . Los ajustes deben hacerse solamente cuando el rendi--- miento varía más de un 5 % del valor deseado. Dos pruebas sucesivas con el producto fuera de las tolerancias deben llevarse al supervisor para ponerlo posiblemente en cuarentena. En las páginas 150 y 151 de este capítulo se proponen 3 formas para control de proceso durante el acondicionamiento de mues--- tros jarabes y suspensiones.

Se probarán muestras representativas de todas las dosi--- ficaciones de nuestros jarabes y suspensiones para determinar si cumplen con las especificaciones para el producto antes de su distribución.

El lenguaje indica claramente que las muestras deberán ser del producto terminado listo para distribución. Los exámg nes de laboratorio que se hacen al producto para armonizar con las especificaciones, no solamente incluyen pruebas y análisis

apropiados, sino también inspección visual para buscar defectos y una revisión de todo el etiquetado tomando como modelo la copia maestra.

Las muestras representativas se obtienen retirando --- muestras de la producción a intervalos iguales a través de todo el ciclo de producción. Las muestras probadas deben reflejar el rendimiento al iniciar el ciclo, a la mitad y al final de la etapa de manufactura.

Deben instituirse procedimientos por los cuales se hagan la revisión y aprobación de los registros de control y -- producción, incluyendo empaque y etiquetado, antes de la liberación o distribución de una partida. Una investigación a -- fondo se hará de cualquier discrepancia, o si la partida no cumple con alguna de las especificaciones, aunque la partida haya sido distribuida. Esta investigación deben hacerla una persona competente y responsable y se extenderá a otras partidas del mismo producto farmacéutico y de otros productos farmacéuticos que puedan estar asociados con la falla específica. Un registro escrito de la investigación debe hacerse e incluirá las conclusiones y el seguimiento que se hizo.

El requisito de que los registros de control y producción deban revisarse antes de su liberación o distribución es más bien confuso en cuanto a cuando y por quien deberá hacer-

Un método eficiente y económico que parece cumplir con el requisito es revisar y aprobar la producción por el personal de supervisión departamental antes de enviarlo a la siguiente etapa en el ciclo de manufactura. Sin embargo, habría la posibilidad de distribuir una partida de un producto farmacéutico cuyo registro de partida muestra discrepancias y no cumple con las especificaciones.

Aunque el material que no reúne todas las especificaciones internas puede cumplir con los requisitos legales y no representar peligro para la salud se requiere que una persona competente y con autoridad debe revisar y aprobar todos los registros de control y producción a un mismo tiempo antes de decidir la liberación de una partida para distribución.

La revisión de materias primas debe incluir inspecciones de:

- 1.- Uso de componentes correctos. (Fijar etiquetas -- del componente a la Fórmula de partida).
- 2.- Pesado de las cantidades correctas.
- 3.- Etiquetado correcto de los componentes.
- 4.- Todos los componentes "al día" en cuanto a calidad y potencia.

Al concluir cada paso en la manufactura deben efectuarse determinaciones contables para saber la cantidad de material perdido durante el proceso o que posiblemente no se in--

DATOS DE ACONDICIONAMIENTO

CAJAS

UNIDADES CODIFICADAS _____

ENTREGADO AL ALMACEN _____

TIPO _____

ETIQUETAS

UNIDADES CODIFICADAS _____

ENTREGADO AL ALMACEN _____

TIPO _____

FECHA _____

RECIBIDO _____

ACONDICIONADO _____

DEVOLUCION _____

COMENTARIOS _____

PERSONAL DEL PROCESO

FECHA _____

OPERADOR (A) _____

EMPACADOR (A) _____

ENGRAPADOR _____

UNIDADES POR CORRUGADO _____

SUPERVISOR _____

NOTAS DE ENTREGA	NUMERO	FECHA	UNIDADES	PRESENTACION
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

cluyó como material de entrada.

El peso teórico consiste de la suma de los pesos de todas las materias primas que entraron en el ciclo de producción. Para jarabes una cantidad igual al solvente evaporado debe restarse de la cantidad mencionada.

El término "discrepancia inexplicable" para la contabilidad requiere decisiones a nivel gerencial en cuanto a las -- pérdidas esperadas. Los rendimientos para las decisiones finales deben estar sujetos a las propiedades físicas del material, el número de operaciones a través de las cuales todo el material se procesa, y por supuesto, registros pasados de pérdida del producto en la misma etapa de producción.

Un punto que debe recordarse es que cualquier material-recobrado de la operación, aunque no sea en la forma terminada, ha sido contabilizado. Esto incluye por ejemplo: muestras, líquidos restantes en toneles, tubería de transferencia, y máquinas de llenado. Siempre que se derrame algún producto el personal de producción debe avisar inmediatamente a los supervisores para que pueda anotar esta cantidad en los registros de -- producción como una pérdida contable.

$$\% \text{ Pérdida} = 1 - \frac{\text{Salida total del ciclo de producción}}{\text{Entrada total al ciclo de producción}} \times 100$$

Entrada = (a) Cantidad recibida del departamento anterior.

(b) Cantidad agregada durante operaciones departamentales.

- Salida = (a) Producto terminado que sigue en el proceso
 (b) Desperdicio recogido.
 (c) Muestras tomadas (no incluidas en (a))
 (d) Material descartado por estar fuera de especificación.

Parte de cualquier programa de control de calidad es la computación de un promedio para el porcentaje de pérdidas de cada producto. Una evaluación estadística de estos promedios permite establecer un promedio-meta para cada proceso, así como niveles de tolerancia. Pérdidas mayores que el nivel de control deben investigarse y corregirse por parte del personal de supervisión.

Los registros de producción y control deben revisarse y probarse por personal supervisor del departamento de empaque, y deberán incluir:

- 1.- Se verifica que el producto correcto este empaquetado y etiquetado con la clave del material y la etiqueta del tambor a granel.
- 2.- Se revisa que se hayan usado los materiales apropiados de empaque: cubierta, envoltura y cajas de cartón.
- 3.- Se revisa que haya muestras de etiquetas y etiquetado adjuntos a la fórmula de producción de partida.
- 4.- Se revisa que el material, las etiquetas y la contabilidad de éstas es correcto.

5.- Que haya muestras retenidas para pruebas de estabilidad y para análisis químicos y microbiológicos antes de la liberación.

6.- Que se tomen muestras de control para examinarse en niveles determinados durante la producción para determinar defectos.

PRODUCTO FARMACEUTICO REGRESADO

Los productos farmacéuticos regresados serán identificados como tales y retenidos. Si las condiciones bajo las cuales los productos farmacéuticos regresados han sido almacenados, retenidos o embarcados antes o después de su regreso, o si la condición del producto farmacéutico, de su recipiente, caja, o material de empaque, como resultado del almacenamiento o envío, causan dudas sobre la seguridad, identidad, potencia, calidad, o pureza del producto farmacéutico, los artículos regresados deberán ser destruidos o sujetos a análisis y pruebas para asegurarse de que el material cumple con los niveles o especificaciones adecuadas antes de ser regresado al almacén o para ser reempacado. Si el producto no se destruye ni se regresa al almacén, podrá ser reelaborado siempre y cuando el producto farmacéutico resultante cumpla con las normas, especificaciones y características apropiadas. Deben mantenerse registros de los productos farmacéuticos regresados y estos incluirán la cantidad regresada, el nombre, la fe

cha y la disposición final del producto. Si el motivo de el-
regreso de un producto farmacéutico implica partidas relaciona-
das, se conducirá una investigación apropiada.

La sección de control de calidad de las operaciones de-
berá recibir toda la producción departamental aprobada, los re-
gistros de control y los resultados de los análisis de labora-
torio como la etapa final antes de liberar un lote para su dis-
tribución. Si la documentación muestra que se han seguido to-
dos los procedimientos requeridos, que se ha registrado la in-
formación de control, y que el producto cumple con los niveles
necesarios en cuanto a pureza, identidad, calidad y potencia,
entonces el departamento de control de calidad tiene la autori-
dad única para remover al producto de la cuarentena antes de
darle salida para el mercado. Es indispensable que el mate-
rial no sea liberado para distribución hasta que se haya toma-
do acción positiva y se haya recibido notificación de parte de
este departamento.

RECIPIENTES PARA EL PRODUCTO

Los recipientes de producto y sus componentes no deben-
reaccionar, añadir o absorber con el producto y proveeran pro-
tección adecuada contra factores externos que puedan causar da-
terioro o contaminación al producto farmacéutico.

Tanto el recipiente como su tapa están en contacto es-
trecho con el producto por extensos períodos de tiempo bajo --

condiciones variables. Ya que ningún recipiente o tapa disponible ahora es completamente no reactivo, es necesario probarlos a ambos junto con el producto que contendrán, para asegurarse de que no hay interacción física o química que afecte -- los standars establecidos del producto farmacéutico en cuanto a pureza, identidad, calidad o potencia.

La determinación de encontrar el recipiente y tapa óptimos para un producto específico es un trabajo de investigación y desarrollo. Se efectuarán pruebas para medir:

1.- Cambios físicos y químicos que ocurren en el recipiente y tapa, debido a una variación en el calor, humedad y condiciones de luz extremas.

2.- Permeabilidad de humedad y gas.

3.- Reacciones e interacciones entre el producto y el recipiente y tapa en condiciones de elevada temperatura y humedad.

4.- La protección física que dan el recipiente y la tapa contra impacto, movimientos, presión y otras tensiones.

5.- Toxicidad y estabilidad en animales. Se especifican pruebas para estudiar estos factores en plástico y vidrio y deben consultarse para información más completa.

6.- La compatibilidad con las operaciones automáticas de llenado, empaque y etiquetado se determina por los ingenieros de producción.

El ensamblado del recipiente y su cierre o tapa que se seleccione debe ser el que provea la máxima protección contra la pérdida de integridad química o farmacológica del producto y que se encuentre dentro del costo especificado. Lo más recomendable es usar componentes que estén disponibles como existencias normales de los proveedores. Este factor asegura rápida disponibilidad y consistencia del producto. Llega a ser necesario desarrollar fórmulas hechas sobre pedido para recipientes y tapas cuando los artículos en existencia con los proveedores no dan protección contra alteración y degradación del producto farmacéutico en su forma dosificada. Esto sucede a menudo con componentes de plástico y hule.

ESPECIFICACIONES PARA RECIPIENTES Y TAPAS.

Las especificaciones para el recipiente y tapa del producto, se preparan conjuntamente por los departamentos de Investigación y Desarrollo y Control de Calidad. Cada uno indica las características físicas y químicas necesarias para un componente específico. La fórmula maestra indica y hace referencia a los números del artículo de cada unidad del sistema necesario de recipiente y tapa para el producto farmacéutico. Esta documentación asegura que el producto se envía al mercado en el mismo recipiente que llena los requisitos especificados sobre la base de partida a partida.

Las especificaciones incluyen:

- 1.- Una descripción del componente.
- 2.- Una explicación de la composición química y método de manufactura cuando es crítica.
- 3.- Requisitos de tamaño y dimensión (calibre, grosor, - apertura, rosca) con las especificaciones deseadas y tolerancias aceptadas.
- 4.- Requisitos de color.
- 5.- Referencia a proceso de manufactura específico necesario para hacer el artículo aceptable para la producción farmacéutica.
- 6.- Los requisitos de empaque y etiquetado para embarcar a la planta farmacéutica.

La identidad de los recipientes y cierres deben mantenerse a través de todos los procedimientos de manejo con identificaciones claras en los recipientes que contengan los componentes. Si los componentes ya están etiquetados con anterioridad, deben seguirse procedimientos de contabilidad.

- 1.- El componente que está siendo procesado será identificado en el equipo durante las operaciones de lavado.
- 2.- No se procesará más de un componente en una línea - en toda ocasión.
- 3.- Solamente se usará agua destilada o deionizada de -- temperatura apropiada en el ciclo de lavado.

4.- Los componentes apropiados y aprobados estarán listos para las operaciones de llenado.

5.- Los recipientes se limpiarán e inspeccionarán antes de llenarlos.

EMPAQUE Y ETIQUETADO

Los requisitos para empaque y etiquetado se relacionan con lo estipulado en otras secciones. El énfasis se coloca en controlar los materiales y productos que entran en esta etapa de producción. Es obvio que esto es necesario. El control se mantiene por:

1.- Análisis completos de laboratorio para el producto a granel antes de liberarlo para operaciones de llenado para asegurarse de que reúne las especificaciones de la fórmula --- maestra.

2.- Un plan de operaciones para evitar la contaminación cruzada del producto y el empaque.

3.- La distribución de las cantidades apropiadas de etiquetas y etiquetado y del producto farmacéutico apropiado que se van a usar en las operaciones de empaque.

4.- La colocación de un número de control en cada recipiente de producto para que la distribución pueda ser reglamentada.

5.- Cuarentena después del empaque y etiquetado para per-

mitir la contabilidad del producto, paquetes para mercadeo, -- etiquetas y etiquetado antes de su liberación.

Como con otros aspectos de control de calidad total, -- ciertos requisitos son obligatorios.

1.- Una descripción cuidadosamente planeada de todas -- las etapas que van a ocurrir en las operaciones de empaque y - etiquetado para que haya una mínima posibilidad de error.

2.- Personas con conocimientos y experiencia (personal- de supervisión) deben certificar en registros y documentos per- manentes los pasos críticos que ocurrieron en estas operacio-- nes. Los planes para lograr el máximo control puede variar de operación a operación.

3.- Personal suficiente (trabajadores, supervisores, -- inspectores) deben estar presentes para que ninguna persona -- sea responsable de más de lo que el sea capaz de controlar.

Estos requisitos se reducen a normas de operación norma- les mediante procedimientos escritos de los protocolos u opera- ciones de empaque y etiquetado. Aunque la mayoría de los pro- cedimientos de control son idénticos para todas las operacio-- nes de terminado, los componentes, etiquetas y etiquetado, con- diciones ambientales, la cantidad a empacar y los requisitos - del contrato, variarán de lote a lote. Por lo tanto, las ins- trucciones deben ser suficientemente detalladas para evitar su- tarial o producción defectuosa, pero también serán suficiente--

mente flexibles para permitir la variación necesaria.

FORMULA DE EMPAQUE DE PARTIDA

Esta forma especifica los requisitos de empaque y etiquetado para una sola forma empacada de una unidad de dosis -- particular. Contiene los datos siguientes:

- 1.- Nombre, número y potencia del producto farmacéutico.
- 2.- Nombres, números de artículos y descripciones de:
 - a.- Componentes de empaque: botella, tapa, sello.
 - b.- Cajas: cartones, separadores, empaque protector.
 - c.- Etiquetas.
 - d.- etiquetado.
 - e.- insertos.
- 3.- Descripción completa del equipo que va a usarse para las operaciones de empaque.
- 4.- Características especiales para ser medidas y controladas durante el llenado, empaque y etiquetado. (Ejemplo: temperatura, llenado, claridad, pH, gravedad específica, color).
- 5.- El número de personal necesario para completar las operaciones de empaque y etiquetado. Con líneas de empaque, este concepto es importante para que una persona no tenga más responsabilidad de la que puede llevar a cabo satisfactoriamente. Personal suficiente debe asignarse a cada línea para que por lo menos una persona pueda inspeccionar continuamente el -

producto terminado en busca de defecto.

6.- Requisitos y operaciones de llenado exacto, empaque y etiquetado descritos para cada persona asignada a la operación.

7.- Muestras requeridas para retención.

Este documento especifica el producto pero no la cantidad a procesarse, las revisiones regulares de etiquetado, el número de lote o de control de empaque asignado y otros requisitos específicos del acabado.

ORDEN DE EMPAQUE

Este segundo documento amplifica la información para -- que el proveedor de bodega y los supervisores de línea puedan determinar los requisitos específicos operacionales y de transporte para cada ciclo de empaque. Estos datos incluyen:

- 1.- Lote para empacar o número de control asignado a la operación particular.
- 2.- Número de lote o partida del producto farmacéutico a granel que va a llenarse y etiquetarse.
- 3.- Cantidad de producción deseada y cantidades de etiquetas, etiquetado y componentes de empaque requeridas.
- 4.- Números de revisión aplicables para todos los componentes y material impreso.
- 5.- Instrucciones especiales aplicables para una opera-

ción particular.

Ambos documentos se combinan con otras formas de control y de garantía de calidad después de terminar las operaciones de empaque y etiquetado para formar el registro de empaque de partida. En armonía con los requisitos de los registros de producción de partida, éstos deberán conservarse hasta que se haya --terminado completamente la distribución de ese lote o partida.-- Adicionalmente, el número de control asignado a la producción --empacada en una sola operación de etiquetado, debe hacerse referencia al número de partida del producto a granel que fué terminado. En caso de reconciliación, esto permitirá una rápida y --exacta determinación de contabilidad de todo el material sospechoso.

Las operaciones de empaque y etiquetado estarán:

a. Estarán separadas (físicamente o en espacio) de las --operaciones de otros productos de una manera adecuada para evitar confusiones y reducir al mínimo la contaminación cruzada. -- Dos o más operaciones de empaque o etiquetado que tengan productos farmacéuticos, recipientes o etiquetado similar en apariencia no deben estar en proceso simultáneamente en líneas adyacentes o cercanas, a menos que estas operaciones estén separadas --físicamente o en espacio.

La separación física y los requisitos de diseño necesarios para las operaciones de empaque se describen como:

1.- Una barrera física que se extienda a todo lo largo entre líneas de empaque adyacentes.

2.- Aislamiento del personal para evitar personas que no sean del personal de empaque asignadas a la línea, del personal supervisor o de inspección de calidad.

3.- Aislamiento del producto asegurado por medio de:

a. espacio adecuado para preempacar dentro de las líneas de empaque marcadas.

b. que no se mezcle el producto, los componentes de empaque o etiquetado entre las líneas.

c. que los paquetes terminados e inspeccionados para el mercado sean retirados rápidamente de la línea.

Las prácticas siguientes se sugieren para reducir al mínimo la posibilidad de contaminación:

1.- Programar tipos diferentes de productos para las operaciones de empaque en líneas adyacentes.

2.- Evitar semejanzas de diseño de provisiones o componentes de empaque en líneas adyacentes.

3.- Evitar que productos de apariencia similar se procesen al mismo tiempo en líneas adyacentes.

4.- Planear operaciones de empaque con suficiente anterioridad para que todos los departamentos que toman parte (control de etiquetas, provisiones, bodega, laboratorio analítico, bodega del producto a granel, control de calidad, etc.) puedan

asegurarse de que todos los procedimientos requeridos se completarán antes de que se empiecen las operaciones de empaque.

B. Hacer provisión para una inspección de las instalaciones antes de usarlas, para asegurarse de que todos los productos farmacéuticos y todos los materiales de empaque y etiquetado de operaciones anteriores hayan sido removidos.

La inspección de las instalaciones de empaque y etiquetado por el supervisor de línea antes del inicio de las operaciones, consiste en dos partes elementales:

1.- Seguridad de que todos los componentes usados por la operación anterior han sido quitados del área.

2.- Una inspección de todos los componentes, equipo, producto a granel, recipientes, etiquetas, etiquetado y el personal que se usará en la operación actual para asegurarse que no hay posibilidad de error en las operaciones bajo su responsabilidad. El supervisor de empaque y etiquetado debe documentar todos los procedimientos que el ha efectuado para que se haga un registro de todas las operaciones completadas durante el empaque y etiquetado.

Los procedimientos de limpieza entre operaciones de empaque para diferentes productos con el mismo ingrediente, pero diferente potencia, incluyen:

1.- Todo el producto farmacéutico suelto y etiquetas o etiquetado impreso deben quitarse. El material a granel debe

regresarse a las existencias; las etiquetas del frente y del reverso impresas con números de control y fechas de caducidad deben destruirse.

2.- Todas las partes de equipo de empaque y llenado en contacto con los productos químicos, deben quitarse y limpiarse con solventes adecuados.

3.- El equipo que no este en contacto con el producto químico, debe revisarse para ver que este despejado y enjuagarse hasta que quede limpio.

4.- Todo el equipo en la línea de empaque será revisado para ver que esté limpio y adecuado por el supervisor y -- una segunda persona con conocimientos.

Si el mismo producto farmacéutico con la misma potencia esta siendo llenado, empacado y etiquetado bajo un número de control de empaque diferente:

1.- Se deben quitar y destruir todas las etiquetas y etiquetado que hayan tenido un número de control previo.

2.- Se deben limpiar las tolvas de llenado de todos -- los productos farmacéuticos a granel.

3.- Se debe limpiar la línea de todos los componentes-ajenos de operaciones previas.

Un método conveniente para uniformar y documentar procedimientos de control, es usar una forma enlistando las revisiones que se harán por el supervisor de empaque antes de las

operaciones.

Datos necesarios para la forma incluyen:

1.- Nombre y número del producto.

2.- Número de lote de empaque usado.

3.- Número de partida y producción del producto a granel.

4.- Línea de empaque usada.

5.- Inspecciones verificando que:

a. se esté usando equipo limpio.

b. hay receptáculos limpios para desperdicios en la línea.

c. ningún etiquetado restante de una operación anterior (en sténencil mecanografiado o impreso), esté en la línea.

d. no hay producto a granel o empacado de la operación anterior.

e. que estén listos en la línea las etiquetas y componentes impresos apropiados.

f. el material en la línea sea el correcto: liberado por el laboratorio analítico y que no pase la fecha de caducidad.

g. todo el equipo funciona apropiadamente.

h. la línea de empaque esté identificada apropiadamente mostrando el producto, la potencia, el número de control, producto farmacéutico a granel o empacado.

6.- Nombre del supervisor.

7.- Fecha.

C. Las operaciones de empaque y etiquetado deberán incluir los siguientes controles de etiquetado:

1.- La retención de las etiquetas y etiquetado de empaque hasta recibir la revisión y prueba pendiente comparada con una copia final aprobada por una persona competente y responsable para asegurar que estos son exactos en cuanto a identidad, contenido y están en armonía con la copia aprobada. Esto se hace antes de pasar los artículos a inventario.

2.- El mantenimiento y almacenamiento de cada tipo de etiqueta y etiquetado de paquetes que represente diferentes productos, potencias, formas de dosificación o cantidad de contenido de tal manera que no haya confusiones y se mantenga una identificación apropiada.

3.- Un sistema apropiado para asegurarse de que solamente etiquetas al día y etiquetado de empaque se conservan y las existencias de etiquetas y etiquetado de paquetes obsoletos, se destruyen.

4.- Acceso restringido a etiquetas y etiquetado de empaque al personal autorizado.

5.- Evitar la impresión en grupo de etiquetas separadas, cajas o insertos que sean para diferentes productos o diferentes potencias de los mismos productos o que sean del mismo ta-

maño y que tengan formato y/o color similar. Si se emplea la impresión en grupo, las operaciones de empaque y etiquetado - suministrarán procedimientos de control adicionales. Estos - controles adicionales deben considerar la colocación de las - hojas, el apilado, cortado y manejo durante y después de la - impresión.

Los requisitos para evitar confusiones en el almacenamiento de etiquetas principia con su producción en las instalaciones de impresión propias o ajenas. Las operaciones de - impresión deberán diseñarse de manera que solamente un componente o etiqueta se impriman en la misma hoja. Los componentes y etiquetas impresos deben mantenerse en compartimientos de almacén separados durante todas las etapas de su manufactura. La impresión en grupo de más de un artículo por hoja, es legalmente permisible, pero los controles y cuidados extras - que se requieren lo hacen indeseable.

El control de etiquetas también requiere que:

- 1.- Ningún etiquetado o etiqueta esté cerca de las operaciones de impresión, cortado, enrollado, doblado, armado o engomado.
- 2.- No falte impresión. Las muestras se retiran a menudo para asegurar la impresión apropiada.
- 3.- No haya empalmados en los rollos de etiquetas.
- 4.- Todos los recipientes y tarimas serán identificadas;

su contenido atado o asegurado cuando las operaciones se terminen.

5.- La limpieza después de terminar la orden de trabajo debe hacerse como una rutina. Es necesaria la aprobación escrita del supervisor principal antes de cambiar a otra operación.

6.- Haya aprobación del encargado o supervisor de la orden de trabajo antes de las operaciones de impresión u otras.

Todo el material impreso debe llegar al lugar de empaque del producto farmacéutico en recipientes individuales perfectamente envueltos, un número de trabajo por recipiente, y etiquetado con:

- 1.- Contenido: número y nombre impreso del componente.
- 2.- Cantidad por recipiente.
- 3.- Cantidad total en la orden.
- 4.- Número de orden de impresión.
- 5.- Fecha.

El diseño de las etiquetas y etiquetado debe ser apropiado para procesos de control. Normalmente se asigna a cada componente un número clave de identificación de varios dígitos.

Es indispensable que todos los lotes de material impreso en espera de aprobación de calidad de impresión y exacti--

tud de impresión sean aislados y puestos en cuarentena al recibirse. Debe utilizarse separación en espacio y almacenamiento con acceso limitado durante el período de cuarentena.

La inspección de componentes impresos incluye tanto el contenido del texto como el buscar errores y defectos en la impresión. Una alta incidencia de defectos que afecten la legibilidad, adherencia, o la capacidad de la maquinaria para manejar el componente, resultaría en que el lote fuera rechazado.

Estos rechazos incluyen:

- 1.- Material sucio, raspado, o pequeñas rasgaduras que no están sobre el material impreso.
- 2.- Doblecés.
- 3.- Exceso de goma o pegamento.

La anterior lista nos representa defectos que son menores en naturaleza, a menos que estén presentes en un nivel mayor de 5 %, no resultarían en su rechazo.

Deben mantenerse registros y muestras de cada orden de trabajo como un registro permanente de control de calidad. El material que no cumpla con las especificaciones es rechazado y se aísla hasta que se tome la decisión de regresarlo o destruirlo. La decisión debe declararse en el registro, así como la persona que tomó la decisión y la persona que se encargó de llevarla a cabo.

El material aprobado se entrega a la zona de despacho -

de etiquetas para distribución controlada a las operaciones - de empaque. Un supervisor del cuarto de etiquetas tendrá la responsabilidad por la existencia de etiquetas que se le entreguen por parte del departamento de recepción de materiales. Deberá haber suficientes cubículos separados u otras separaciones físicas apropiadas para cada tipo de etiquetas. Esto permitirá que las etiquetas muy parecidas se conserven bien - separadas. Lo mismo debería hacerse con el etiquetado, esto - incluye los insertos en el paquete o panfletos, y tarjetas del producto que quizás se combinen con el producto en el paquete final.

El supervisor de etiquetado debería aceptar la responsabilidad de la revisión final, y cada vez que en una operación particular se use cierta clase de etiquetas o etiquetado, el debería certificar que está en armonía con el etiquetado - especificado en los registros de producción de partida. Esto debería certificarse en el registro de despacho de etiquetas.

Pueden hacerse cambios en el contenido de etiquetas, - etiquetado y componentes impresos como resultado de decisiones reglamentarias o política de la Compañía. Los cambios -- aprobados pudieran indicarse en la copia, ya sea por medio de alterar el número clave del componente de empaque cada vez -- que se hace una revisión o por medio de añadir un prefijo o - sufijo consecutivamente numerado al número de código.

Para asegurar la identidad e impresión apropiada de etiquetas, cualquier cambio en el contenido también debe ser cuidadosamente inspeccionado por la sección de control de calidad de impresiones y por el departamento de inspección de etiquetas en cada lote que se recibe. Los intercambios de información entre los departamentos responsables de cambios en la etiqueta para el impresor, control de calidad de impresión, inspección de etiquetas y despacho de etiquetas, deben ser exactos y a tiempo.

D. Las operaciones de empaque y etiquetado deberán proveer control estricto del etiquetado de paquetes despachados para su uso con el producto farmacéutico. Tal despacho debe revisarse cuidadosamente por una persona competente y responsable para identidad y conformidad con el etiquetado especificado en el registro de producción de partida. Tal registro identificará el etiquetado y las cantidades despachadas y usadas y considerará cualquier discrepancia entre las cantidades del producto terminado y las cantidades de etiquetado despachadas. Todo el excedente de etiquetado que lleve números de control o de lote, se debe destruir.

El control de despacho de etiquetas se extiende más allá de la cantidad despachada e incluye también cuando, como y a quién se le entregarán las etiquetas.

Cantidad.- El supervisor de despacho de etiquetas debe ser notificado antes de las operaciones de etiquetado acerca de la cantidad exacta de etiquetas y etiquetado que se necesitará para cada operación de empaque.

Método.- La contabilidad de todas las etiquetas se -- asegura a través del mantenimiento de:

1.- Un registro permanente de etiquetas, un inventario permanente de todas las etiquetas aceptables entregadas por - la inspección de etiquetas al despacho de etiquetas.

2.- El registro del despacho de etiquetas que registra todas las etiquetas cuando se transfieren a empaques y etiquetado. Se pueden combinar las dos, mientras se mantengan estos datos permanentemente.

Las etiquetas se despacharán en recipientes sellados - después de contarse (bolsas de plástico son apropiadas). Solamente se manejará un tipo de etiquetas o etiquetado a la -- vez para evitar confusiones.

Cuando y a quién.- Las etiquetas solamente se despacharán a una línea de empaque después de que el supervisor de línea certifique que ésta está libre de etiquetas y etiquetado de operaciones anteriores. Debe presentarse una forma de --- "cuenta de despacho de etiquetas" certificando este hecho al departamento de despacho de etiquetas por el individuo indicado (encargado de la línea de empaque) al tiempo de recibir es

tos componentes impresos. Esta cuenta de etiquetas despachadas también puede servir para la contabilidad de etiquetas al terminar la operación. Después de terminada, esta forma se incluye en el procedimiento de empaque de partida. Se incluyen los siguientes datos necesarios:

- 1.- Limpieza del área certificada por el supervisor de (línea, fecha)
- 2.- Etiquetas y etiquetados recibidos por (nombre)
- 3.- Cantidad emitida (igual que la que se pide en la orden de empaque)
- 4.- Número de clave y nombre de las etiquetas despachadas (igual que el que se indica en el procedimiento de empaque).
- 5.- Cantidad regresada intacta.
- 6.- Cantidad regresada dañada.
- 7.- Cantidad destruida.
- 8.- Cantidad en el material rechazado.
- 9.- Total de (5) al (8) arriba.
- 10.- Cantidad de (9) menos cantidad de (3).
- 11.- Cantidad empacada.
- 12.- Pérdida o ganancia.
- 13.- Justificación para (12)
- 14.- Supervisor de línea al completarse; fecha.
- 15.- Supervisor de etiquetas al completarse; fecha.

Esta forma llenada llega a ser parte del registro permanente de empaque de partida.

E. Las operaciones de empaque y etiquetado deberán tener arreglos para un exámen adecuado a prueba de laboratorio para muestras adecuadamente representativas de productos terminados después del empaque y etiquetado para salvaguardarse contra cualquier error en las operaciones de acabado, y para evitar la distribución de cualquier partida hasta que todas las pruebas específicas hayan sido hechas.

Para cumplir con estos reglamentos, se requiere que el proceso de inspección continúe a través de las operaciones de empaque y etiquetado para impedir que se usen los componentes o procedimientos incorrectos. El procedimiento de hacer un exámen de los productos terminados al tiempo de empaque y etiquetado en el más económico y por eso el que normalmente se sigue. El que se haga la inspección en este tiempo también permite informar inmediatamente al departamento de producción para que se puedan hacer correcciones y evitar la salida de más material defectuoso.

El producto que ha pasado por las operaciones de empaque, etiquetado e inspección final, debe colocarse en una zona de cuarentena para impedir su distribución en el mercado hasta que se haya obtenido aprobación final de Control de Calidad. Cada grupo de recipientes con paquetes para el mercado

debe etiquetarse apropiada y claramente para evitar el uso -- inadvertido mientras esté en cuarentena.

La aprobación de control de calidad para liberación de be estar precedida por el cumplimiento de los siguientes requisitos:

1.- Liberación del producto por el laboratorio de Control de Calidad por reunir las especificaciones de manufactura y empaque.

2.- Retención por el laboratorio de Control de Calidad de suficientes recipientes terminados para el mercado para -- pruebas de estabilidad y como muestras para futuras pruebas.

3.- Que la auditoría de Control de Calidad en la operación de empaque y etiquetado esté dentro de los niveles aceptables de tolerancia en cuanto a calidad.

4.- Que la contabilidad de etiquetas y etiquetado entre la cantidad despachada y la cantidad usada o regresada/-- destruida sea aceptable.

5.- Que la contabilidad del almacén de artículos terminados de los paquetes para el mercado en cuarentena esté en -- armonía con la cantidad empacada y etiquetada.

Una vez que se ha dado aprobación para liberar un número de control de empaque, las etiquetas de cuarentena en los recipientes deben ser removidas por un representante de Control de Calidad y se deben fijar las etiquetas con aprobación

de salida. Control de Calidad debe tener la autoridad única para remover estas notificaciones de cuarentena, y permitir el empaque del lote.

CAPITULO VIII

CONTROLES DE LABORATORIO

Los controles de laboratorio incluirán el establecimiento de especificaciones, normas y procedimientos de prueba científicamente correctos y apropiados para asegurar que los componentes, productos en proceso y productos terminados están en armonía con los standards apropiados de identidad, potencia, calidad y pureza.

Los laboratorios de control de calidad normalmente -- están formados por dos unidades, un laboratorio de análisis y un laboratorio microbiológico. El primero lleva a cabo análisis y pruebas químicas en materias primas y componentes que entran, trabajo en proceso y artículos terminados, para asegurar que se cumple con las especificaciones internas y /a oficia -- les. La sección de microbiología lleva a cabo diferentes pruebas, incluyendo pruebas de contaminación microbiológica y materia prima y componentes que entran. A menudo los laboratorios de control de calidad tienen una sección de investigación para desarrollar métodos analíticos más exactos, económicos y precisos.

Los métodos internos de análisis para componentes o productos farmacéuticos deben suministrar consistentemente resultados uniformes para asegurar la eficacia y seguridad del -

producto final. El desarrollo de estos requisitos es una función conjunta de los laboratorios de investigación y desarrollo, especificaciones del producto y de control de calidad.

Se deben conservar registros separados para materias primas, trabajo en proceso y paquetes finales para el mercado, de manera que la identidad, pureza, potencia y calidad -- del producto farmacéutico se pueda demostrar durante todas -- las etapas de su producción.

REGISTROS MAESTROS

El establecimiento de registros maestros que contengan especificaciones apropiadas para la aceptación de cada lote de componentes del producto, recipientes del producto, y -- sus componentes usados en la producción y empaque del producto farmacéutico y una descripción de los procedimientos de muestreo y análisis que se usan para éstos. Dichas muestras serán representativas y adecuadamente identificadas. Tales registros también deberán hacer provisión para la repetición de análisis en los componentes del productos farmacéutico, los recipientes del producto y los componentes expuestos a deterioro.

El laboratorio de análisis debe desarrollar especificaciones de prueba para cada componente y materia prima que se usa en el producto farmacéutico y su producto. Estos artículos son ordenados por nombre y número de artículo, y cuando se re-

b. Tipo

c. Paso de banda si es del tipo de paso de banda fijo

d. Alcance espectral

e. Standards usados para calibración

(1) Longitud de onda

(2) Absorbencia

f. Archivo de calibración para longitud de onda y absorbencia mostrando:

(1) Fecha

(2) Firma del operador

(3) Desviaciones encontradas

g. Archivo de reemplazo de lámpara

h. Archivo de reparación

(1) Fecha

(2) Firma del contratista

4.- Medidores de pH: Debe conservarse un registro se parado para cada instrumento indicando:

a. Fabricante

b. Reproductividad

c. Archivo de reemplazo del electrodo mostrando:

(1) Tipo de electrodo

(2) Fecha de reemplazo

(3) Razón para el reemplazo

5.- Instrumentos usados para determinación de humedad.

- a. Hornos de secado con termómetro
- b. Hornos de vacío con termómetro y calibrador de vacío
- c. Balance de humedad
- d. Titulador Karl Fisher de punto muerto

6.- Cristalería volumétrica

a. Todo el cristal volumétrico debe estar marcado de "Clase A" o "Certificado NBS" o ser de tolerancia conocida.

b. Debe haber disponibles suficientes cantidades de los tamaños comunes en:

- (1) Pipetas
- (2) Buretas
- (3) Frascos volumétricos (matraces)
- (4) Cilindros
- (5) Probetas graduadas

7.-Instrumentos adicionales

- a. Refractómetro
- b. Aparato para medir el punto de fusión
- c. Polarímetro
- d. Equipo de difracción de rayos X
- e. Cromatógrafo de gas

f. Espectrofotógrafo infrarrojo

g. El espectrofotómetro de absorción atómica debe tener una anotación separada en el registro indicando:

- (1) Fabricante
- (2) Registro de calibración
- (3) Registro de reparación

Ya que la mayor parte de los métodos instrumentales necesitan sustancias de referencia para standardizar las determinaciones cuantitativas y cualitativas, los materiales standard deben ser registrados bajo los siguientes encabezamientos:

- 1.- Standard Internacional
2. Referencia USP
3. Referencia NF
4. Standard Interno

El standard interno deberá estar etiquetado en cuanto a pureza. Cada registro contendrá:

- 1.- Nombre
- 2.- Fecha de manufactura
- 3.- Fecha abierto
- 4.- Fecha de caducidad

Las soluciones standard para análisis volumétrico re-

quieran un control estricto.

1.- Cada solución deberá etiquetarse apropiadamente:

- a.- Nombre
- b.- Potencia nominal
- c.- Factor volumétrico
- d. Fecha de preparación

2.- Cada solución estará apropiadamente preparada:

- a. Nombre del proveedor comercial
- b. Nombre del proveedor del concentrado standard
- c. Registro de cada solución preparada en el laboratorio mostrando:

- (1) Fórmula para la preparación
- (2) Instrucciones para standarización
- (3) Standarización por análisis en triplicado
- (4) Reestandarización periódica
- (5) Firma de la persona que prepare la solución
- (6) Fecha de preparación
- (7) Firmas de las personas que standarizan o reestandarizan

3.- Amortiguadores standard: Se necesitan por lo menos dos amortiguadores standard para la calibración de medidores de pH. Cada recipiente de amortiguador debe mostrar:

- a. El valor nominal del amortiguador a dos cifras -

decimales

b. Tabla de cambio del pH con la temperatura

c. La fecha en que se abrió la botella (USP requiere amortiguador nuevo cada tres meses).

Los procedimientos internos de control de calidad -- deben facilitar las operaciones correctas. El uso de gráficas de control para registrar los resultados de análisis para partidas consecutivas de un mismo producto provee un medio de detectar variaciones y tendencias indeseables, tanto en producción como en el laboratorio.

Muestras de reserva (Producto terminado)

Las muestras que serán conservadas en retención de -- serán tomadas al tiempo de las operaciones de empaque y etiquetado. Se tomarán muestras para cada lote de productos terminados empacados, aunque el mismo lote de producto a granel se use en más de un lote de empaque. La etiqueta en la muestra retenida debe indicar el número de lote de producción del producto para propósitos de referencia.

El número de muestras que se retendrá deberá incluirse en el procedimiento de empaque, de modo que el personal -- de laboratorio o de control de calidad que tome las muestras -- tenga instrucciones adecuadas. El procedimiento de empaque de-

de llenarse a medida que se retiren las muestras para mostrar:

- 1.- Número de muestras retiradas.
- 2.- Persona que retiró las muestras.
- 3.- Tiempo y fecha del muestreo

Todas las muestras deben almacenarse bajo condiciones que simulen las condiciones en el mercado como se indican en el etiquetado preferiblemente bajo custodia del laboratorio -- de control.

La cantidad de muestras especificadas es mínima. En ocasiones pudiera necesitarse más. Por lo tanto, un productor-precavido, retendrá una cantidad mayor que la especificada.

REGISTROS DE PRODUCCION Y CONTROL DE LOTES

Los controles de laboratorio incluirán:

Provisión para retener registros completos de todos los datos de laboratorio relacionados con cada partida o lote de producto farmacéutico a que ellos apliquen (pruebas de laboratorio efectuadas, incluyendo las fechas y las firmas de los individuos que hicieron las pruebas). Tales registros serán -- retenidos por lo menos por dos años después de que se haya completado la distribución del producto o por una año después de la fecha de caducidad del producto farmacéutico, al período -- que sea más largo.

El procedimiento analítico de laboratorio que menos resultará en errores será el de duplicar y seguir las especificaciones maestras para materias primas, trabajo en proceso y artículos terminados. La copia maestra, con los resultados de pruebas, firmas de la supervisión, gráficas de registro de instrumentos, computaciones y otros datos analíticos necesarios, se retendrán como un registro permanente, ya sea en el laboratorio o acompañando los registros de partida en los archivos.

Si este método no se sigue por el laboratorio de control de calidad, entonces debe hacerse referencia específicamente a las secuencias exactas que probaron la aceptabilidad del material. Esta información se conserva en los libros de notas del laboratorio y se hace un registro de todo el trabajo efectuado en el laboratorio. Cada libro de notas:

1.- Deberá conservarse en forma epastada permanentemente con páginas numeradas consecutivamente.

2.- Contendrá todos los datos, análisis y resultados de pruebas.

3.- Indicará la información descartada por medio de tacharla con una línea suave a través de toda la anotación. Deberá leerse a través de la línea. Se hará una anotación de la causa de la corrección.

4.- Los registros de las pruebas incluirán:

a. nombre y número de lote, stock o partida de la --

muestra.

b. nombre del individuo que obtuvo la muestra

c. todos los métodos de análisis (puede ser por referencia a los métodos oficiales o standard)

d. todos los datos en cuanto a pesos, lecturas, volúmenes, diluciones, identificados apropiadamente por referencia al procedimiento de prueba y etiquetados con las unidades de medida.

e. cálculos, mostrando las unidades de medida, incluyendo una muestra de los cálculos con explicación.

f. tolerancias y límites permitidos.

g. una anotación indicando si cumplió o no con las especificaciones

h. fecha y firma de la persona que hizo la prueba y de la persona que revisó los cálculos. Una computación independiente por el inspector también deberá mostrarse.

i. declaración fechada y firmada por el supervisor del laboratorio mostrando aprobación o rechazo del material, y recomendación para que se disponga de éste.

El laboratorio mantendrá un registro secuencial permanente de todo el material revisado en el departamento, archivado por la clave numérica asignada a éste. Estos archivos estarán fácilmente disponibles e indicarán la condición del material, fechas de elaboración y si las pruebas analíticas necesarias -

se han completado satisfactoriamente.

Inherente en la operación del laboratorio de control de calidad y cualquier sistema de inspección o de control de calidad, está la capacidad y autoridad para poner en cuarentena -- cualquier producto o componente en cualquier etapa de proceso. Las siguientes indicaciones aplican a materiales rechazados -- por cualquier razón durante la etapa de producción:

1.- Se aísla el lote o partida completo inmediatamente en una zona de cuarentena restringida.

2.- Cada recipiente del lote en cuarentena se etiqueta para indicar su condición. La etiqueta indica un número con referencia a registros para un historial y explicación del rechazo.

3.- Se notifica a los departamentos apropiados del rechazo:

- a. materias primas: departamento de compras y almacén
- b. trabajo en proceso: gerente de producción
- c. artículos terminados: almacén de productos terminados.

4.- Toda la información pertinente alista se mantiene en un archivo por control de calidad.

Archivo de rechazo.

El departamento de control de calidad deberá tener auto

ridad única para controlar el movimiento de material rechazado. Por lo tanto, debe mantener archivos de información concerniente a las cantidades de materiales rechazados y su disposición. El archivo de rechazo sirve como centro de información para estos datos. Este archivo contiene:

1.- Número de rechazo asignado al material. Estos generalmente siguen un sistema consecutivo con un número de rechazo para cada nuevo lote o partida que se encuentre defectuoso.

2.- Nombre y número del producto o artículo del material rechazado.

3.- Fecha en que se hizo el rechazo.

4.- Fuente del material rechazado (vendedor, departamento en que se manufacturó o se descubrió).

5.- Persona que anota el rechazo y responsable por --- efectuar la investigación para conocer la causa.

6.- Razón para el rechazo o referencia a datos del laboratorio de control.

7.- Método satisfactorio de remover de cuarentena (regresando al vendedor, descartándolo o reelaborándolo).

8.- Fecha de remoción de la cuarentena con la firma del que autoriza.

A menos que se haga una investigación completa para -- las causas de cada rechazo, este procedimiento solo tiene va-

lor mínimo. El que se suministre información al departamento responsable por el rechazo provee un medio para la identificación de errores. Las desviaciones permanentes de los procedimientos indicados en la fórmula maestra para corregir la fuente de errores, deben ser aprobadas primero por las agencias -- oficiales para artículos producidos bajo, y aprobados por, la EDA

ESTABILIDAD

Los análisis de laboratorio, técnicas de manufactura y procedimientos de control de calidad anteriores al envío al -- mercado intentan asegurar la pureza, identidad, potencia y calidad del producto a la terminación de los procesos de elaboración. Los estudios de estabilidad demuestran que las características críticas necesarias presentes al tiempo de la producción y envío al mercado estarán presentes cuando se administre la forma dosificada. Si los valores de eficacia y seguridad -- disminuyen, los estudios sobre estabilidad suministran información para determinar cuándo y bajo qué condiciones el producto deberá ser retirado del mercado.

Los estudios efectivos de estabilidad incluirán:

- 1.- Características físicas y químicas específicas de-- seadas al tiempo de administración.
- 2.- Procedimientos y pruebas analíticos para determinar

el grado al cual estas características están presentes.

3.- Variaciones y tolerancias permitidas para cada característica crítica, (a veces varían con respecto a las de control.)

4.- Vida anticipada bajo las condiciones ambientales más severas antes de que las características del producto estén fuera de especificaciones.

5.- Condiciones ambientales, físicas y químicas, recomendadas para conservar el producto durante su almacenamiento antes de usarse. (luz, refrigeración, etc.)

Las consideraciones de estos requisitos deben hacerse temprano en la fase de investigación y desarrollo. Los parámetros físicos y químicos gobiernan muchas de las características que serán inherentes en la forma dosificada. Algunas consideraciones importantes son:

1.- La forma de cristal de la sustancia activa cuando polimorfos tienen diferente biodisponibilidad y estabilidad.

2.- Características de solubilidad y estabilidad en varios solventes.

3.- Las constantes de disociación en una base ácida -- que afectan la selección de niveles óptimos de pH.

4.- Valores de pH necesarios para una mayor estabilidad que afectan la selección de amortiguadores y antioxidantes usados en la fórmula.

5.- La dureza, fragilidad y los tiempos de disolución y desintegración son determinados por el tamaño de las partículas, la solubilidad, el promedio de solución, agregación y humectabilidad de la sustancia activa.

6.- La estabilidad bajo condiciones de calor y luz que afectan los métodos de esterilización y el recipiente que se use.

7.- La selección de cantidades de sustancias activas y excipientes para la forma dosificada final gobiernan los métodos de manufactura, proceso, esterilización y el recipiente y cierre que se usarán en las operaciones de empaque.

Estas consideraciones aplican principalmente a las determinaciones de degradación física y química. Además de estos factores, los procedimientos de prueba deben establecer una correlación importante entre estos parámetros y la eficacia y seguridad clínicas después de un período largo de tiempo.

Alteraciones que ocurren comunmente son el tamaño de las partículas y el área de superficie, polimorfismo e interacciones físico-químicas entre los ingredientes de la fórmula, tales como polimerización, endurecimiento y cambios inducidos en el pH. Los métodos de prueba in vitro están disponibles para revisar estos cambios.

Las pruebas finales de estabilidad deberán asegurar que:

1.- La degradación de la preparación farmacéutica en su recipiente para el mercado ocurre a una velocidad uniforme y - predecible.

2.- Hay una pérdida mínima de la efectividad clínica y potencia química después de una expectativa de vida razonable.

3.- No hay transferencia o migración de componentes peligrosos del recipiente al producto farmacéutico.

4.- Hay una migración mínima de los ingredientes activos de la preparación farmacéutica al recipiente y una reacción mínima con el recipiente y la tapa.

5.- Hay una reacción física o química mínima entre los ingredientes de la forma dosificada que pudieran poner en peligro la efectividad o seguridad clínica.

El aumentante interés oficial en igualar las pruebas in vitro con los resultados in vivo requiere alguna experimentación. Los datos in vitro que muestran el grado de alteración de las propiedades físicas y químicas no demuestran las manifestaciones clínicas de estos cambios. Datos comparativos bio disponibles conseguidos de niveles sanguíneos, estudios en desechos orgánicos o el funcionamiento clínico controlado de lotes nuevos y viejos, son indicadores más significativos de cambio. Ya que este tipo de datos se requiere ahora por FDA para mostrar la seguridad y eficacia del producto, no es imposible que tales datos pudieran requerirse en el futuro para mostrar-

la estabilidad de lotes.

La estabilidad será:

a. Determinada por métodos de prueba confiables (Validación analítica), significativos y específicos.

Deberán emplearse dos tipos de estudios de estabilidad en la evaluación del producto farmacéutico. El tipo de estudio más común es el almacenamiento del producto farmacéutico (a largo plazo) en forma dosificada en su recipiente para el mercado bajo condiciones de mercado simuladas, con pruebas de control y análisis hechos en intervalos regulares (3, 6, 13, 18, 24 meses 1-5 años algunos casos). Se puede conseguir una aproximación a las diferentes regiones geográficas de mercado por medio de variar la temperatura (38-45°C), humedad (95 %) y luz.

El segundo tipo es el estudio de estabilidad acelerado (6 meses). Los estudios de estabilidad acelerada han demostrado que por medio de exagerar las condiciones ambientales, en muchos casos se consiguen aproximaciones de las velocidades de degradación físicas y químicas.

Debido al tiempo requerido para terminar el primer tipo de estudio y a las numerosas fuentes de variabilidad introducidas al probar durante la vida completa del producto, es útil usar el segundo tipo de estudio como método de predecir.

Los estudios de estabilidad acelerada pueden diseñarse para probar simultáneamente la influencia de diferentes variables y determinar acciones e interacciones entre las variables con una metodología estadística apropiada. Son numerosas las ventajas de este tipo de pruebas, especialmente en las etapas de investigación y desarrollo.

Los estudios de estabilidad que han sido bien diseñados cuando se trata de estabilidad acelerada y han sido efectuados apropiadamente, han permitido predicciones exactas de la vida activa del producto. Se han formulado exactamente y se han documentado adecuadamente los mecanismos del proceso de degradación como una función del pH, la temperatura, el contenido de oxígeno, la concentración, amortiguadores, agentes antioxidantes, solventes, excipientes, métodos de producción y componentes de empaque.

Para que las pruebas de estabilidad acelerada sean efectivas para predecir, se necesita una correlación entre los estudios obtenidos de éstas y de los estudios a largo plazo. Se deben hacer comparaciones estadísticas de varios estudios de estabilidad acelerada para poder establecer los límites máximos y mínimos con un alto grado de confiabilidad. Entonces estos estudios deben compararse con el método normal de prueba de largo plazo para asegurarse que hay armonía entre el valor predicho y el valor real a un tiempo determinado.

Debe tomarse en cuenta que un conocimiento de todas --- las variables y sus efectos específicos en el proceso de degradación no puede determinarse a menos que estén disponibles procedimientos efectivos de análisis para el producto intacto y - los productos de degradación (cromatografías de gases, capa fina, etc)

La pérdida de potencia deberá establecerse por métodos exactos capaces de distinguir el ingrediente activo en sus productos de degradación. Los productos de degradación también - deberán ser examinados para asegurarse que no tienen efectos - tóxicos en el paciente en las concentraciones que se encontrarán en el paquete en el mercado.

Debe determinarse la estabilidad y los efectos de interacciones no solamente del ingrediente activo, sino también de todos los elementos en la fórmula por estudios que midan las - velocidades de cambios físicos y químicos acelerados y se pueda comparar las predicciones con las determinaciones exactas - de cambios reales bajo condiciones normales.

Una secuencia común en estos estudios es:

- 1.- La determinación de las características del producto farmacéutico cuando se administre que son críticas para su seguridad y eficacia clínicas. Diferentes parámetros pueden - usarse para cualquier tipo de dosificación, ejem.: dureza, tamaño de partículas, pH, potencia química, polimorfismo, degra-

dación.

2.- Los ensayos y pruebas de estas características a intervalos determinados para que se puedan hacer comparaciones - de estos atributos presentes en relación con lo que dice la --etiqueta y los datos analíticos de la partida tomados al tiempo de la fabricación.

3.- Estudios repetidos hechos con diferentes lotes pilto de manera que se pueda predecir la condición real del pro--ducto farmacéutico con un alto grado de exactitud y confiabili--dad.

4.- El uso de técnicas de regresión lineal para computar las velocidades de descomposición y alteración para cada fun--ción crítica bajo condiciones ambientales variables de humedad, luz y temperatura.

5.- Compilación de las velocidades de alteración y las--condiciones reales del producto farmacéutico según se han medido para cada atributo para conseguir información y determinar--la fecha de caducidad.

b. Determinada en productos en el mismo sistema de--recipientes y cierre en que se envían al mercado.

La intención de esta subsección es el requerir pruebas--de estabilidad extensiva del producto farmacéutico en su recipiente para el mercado, ya que el recipiente puede inducir ---reacciones de degradación acelerada, resultar ser aditivo o ab

sorbente del producto y ser ineficaz para proteger el contenido de las condiciones ambientales, la selección del recipiente mismo solamente se hará después de pruebas estrictas de estabilidad en materias de empaque alternativos.

Comúnmente se emplean cuatro tipos de materiales para recipientes de preparaciones farmacéuticas: vidrio, plástico, hule y metal.

Cada uno tienen propiedades características que deberán reconocerse ya que afectan la estabilidad.

Vidrio.

El vidrio, debido a sus muchas variedades y resistencia a los cambios físicos y químicos es el que más comúnmente se usa como material para recipientes. Algunas limitaciones existen con el vidrio:

1.- Su superficie alcalina puede aumentar el nivel del pH del producto farmacéutico e inducir reacciones químicas.

2.- Las radicales iónicos presentes en el producto pueden precipitar cristales insolubles del vidrio.

3.- La claridad del vidrio permite la transmisión de longitudes de onda de alta energía que pueden acelerar reacciones físicas o químicas en el producto farmacéutico.

Para vencer estas dos primeras deficiencias, están disponibles varias clases de vidrio comercial, cada uno poseyendo diferentes características reactivas.

El vidrio de boro-silicato (USP I) contiene menos iones alcalinos reactivos que los otros tres tipos de vidrio USP. -- El tratamiento del vidrio con calor y/o varios agentes químicos así como el uso de amortiguadores puede eliminar muchos -- problemas con iones que normalmente surgen. El vidrio ámbar -- transmite luz a longitudes de onda solo bajo 470 nm, por lo -- tanto reduce las reacciones inducidas por la luz.

Plásticos.

Estos materiales de empaque incluyen una variedad amplia de polímeros de densidad y peso molecular variable, cada uno poseyendo diferentes características físicas y químicas. -- Como resultado, cada uno debe considerarse en relación con el producto farmacéutico con el que estará en contacto para determinar que no ocurren interacciones indeseables.

Algunos problemas con el plástico son:

- 1.- Migración del producto farmacéutico en el ambiente.
- 2.- Transferencia de humedad ambiental, oxígeno y otros elementos en la fórmula del producto.
- 3.- La transmisión de ingredientes del recipiente en el producto farmacéutico.
- 4.- Adsorción o absorción del ingrediente activo o los excipientes por el plástico.

Ya que cada plástico posee propiedades intrínsecas, las condiciones variantes y las fórmulas del producto farmacéutico

deberán probarse para conseguir la estabilidad máxima en el -- producto final. De nuevo mencionamos que el tratamiento químico del material antes de usarse reduce la radiactividad, las -- características de migración y la transmisión de luz. Debe recordarse que ni el producto farmacéutico ni el recipiente deberán pasar por cambios que afecten la seguridad y eficacia del producto. El uso de transmisión de luz por plásticos como una medida de protección de luz se complica por el hecho de que -- los plásticos son solo semitransparentes. La luz que es admitida por el recipiente se refleja y se difunde de regreso en -- el producto de manera que la energía de luz disponible en el -- proceso de degradación es más alta que la que pudiera indicarse por las características de transmisión. La prueba apropiada para hacerse en plásticos es la de medir la reflectancia y -- difusión.

Metales.

Frecuentemente se usan varias aleaciones y tubos de Aluminio como recipientes. Estos materiales generalmente son inertes a su contenido, aunque se han notado algunos casos de -- corrosión y precipitación con productos de valores altos de pH o los que contienen iones metálicos. El cubrir los tubos con una capa de polímeros, resinas epóxicas u otros materiales puede reducir estas tendencias pero hace surgir nuevos problemas de estabilidad en el producto farmacéutico. La disponibilidad

lidad de polímeros nuevos y más baratos ha reducido notablemente el uso de componentes de empaque metálicos durante los últimos años.

Hule.

Los problemas de transmisión de los ingredientes del producto farmacéutico y viceversa, descritos en la información sobre plásticos también existen con los componentes de hule. El uso de neopreno, butilo o hule natural en combinación con ciertos recubrimientos epóxicos o de Teflón, reduce notablemente las interacciones entre el producto y el recipiente. El tratamiento anticipado con agua caliente y vapor a las tapas y cierres de hule para frascos ampulas remueve los polvos de la superficie y también reduce la transmisión potencial de sustancias extrañas que pudieran afectar el análisis químico, la toxicidad o pirogenicidad de la fórmula del producto.

Una consideración adicional que deberá incorporarse en el programa de pruebas de estabilidad es la manera en que se usará el producto farmacéutico. Por ejemplo, la determinación de estabilidad para una preparación en un avance para dosis repetidas es inadecuado a menos que se tomen muestras del recipiente a intervalos regulares. De la misma manera, las tabletas en recipientes de 500 ó 1,000 unidades pudieran ser afectadas adversamente por el retiro repetido de pequeñas do-

sis. Deberán definirse las condiciones que se encontrarán durante el mercadeo y se incluirán tanto en las pruebas de estabilidad acelerada como en las de tiempo prolongado.

c. La estabilidad será:

Registrada y conservada de tal manera que la información sobre estabilidad puede ser usada al establecer las fechas de caducidad del producto.

La información derivada de las pruebas de estabilidad, tanto la de estabilidad acelerada como la de vida real del producto en su forma dosificada, determinará la fecha de caducidad. Para nuevos productos con estudios de la vida real del producto que no estén terminados, la fecha de caducidad deberá obtenerse del nivel confiable más alto de la velocidad de degradación conseguida de una serie de estudios acelerados. Esto resulta en una consideración conservadora del tiempo de intervalo antes de que el producto llegue a ser inapropiado para el uso que se le pretende dar.

La información debe mantenerse constantemente al día - por el departamento de investigación y desarrollo y los resultados deben comunicarse a las secciones de mercadeo y distribución. También será necesario que la gerencia tome una decisión en cuanto a la fecha de caducidad si la forma dosificada del producto farmacéutico es tan estable que la descomposición a través de un período de años es tan pequeña que no afecta -

la potencia, seguridad y estabilidad del producto. La fecha de caducidad entonces servirá como medio para remover productos farmacéuticos de mala presentación de los canales de distribución o controlar la cantidad total presente en el mercado.

Los requisitos de esta sección hacen necesaria la comunicación constante entre el departamento de investigación y desarrollo, que normalmente conduce los estudios sobre estabilidad.

FECHA DE CADUCIDAD

Para asegurar que los productos farmacéuticos sujetos a deterioración cumplen con las normas apropiadas de identidad, potencia, calidad y pureza al tiempo de usarse, la etiqueta de tales productos farmacéuticos deberá tener fechas de caducidad apropiadas que se relacionen con las pruebas de estabilidad efectuadas en el producto.

(a) Las fechas de caducidad en el etiquetado del producto serán justificadas por información fácilmente disponible de estudios de estabilidad.

(b) Las fechas de caducidad estarán relacionadas con las condiciones de almacenamiento apropiadas declaradas en el etiquetado donde sea que aparezca la caducidad.

(c) Cuando el producto farmacéutico se envía al mercado en estado seco para usarlo en preparar un producto líquido, el

etiquetado deberá mostrar la información sobre caducidad para el producto reconstituido y también una fecha de caducidad para el producto seco.

El propósito de las pruebas de estabilidad como se describieron en la sección anterior, es suministrar información en cuanto a la velocidad de alteración física y química en el producto farmacéutico durante el almacenamiento antes de su administración. Las fechas de caducidad se determinan por el uso de esta información para proveer seguridad de que cada dosis administrada posee las mismas características que las que se han encontrado por ser seguras y efectivas. El uso antes de la fecha de caducida asegura que el producto consumido es de la calidad pretendida.

Las anotaciones de información sobre estudios de estabilidad definen velocidades de alteración para variables claves en la fórmula dosificada. Estas incluyen:

1.- Biológicas.

a. disponibilidad, efectividad y seguridad obtenidas de estudios en vivo.

b. alteraciones en esterilidad, toxicidad, pirógenos y estabilidad.

2.- Químicas.

a. pureza, identidad, potencia y calidad de los ingredientes activos del producto farmacéutico y agentes antioxidantes.

dantes, preservativos bacteriostatos, etc.

b. descripciones de las reacciones e interreacciones entre estos agentes.

3.- Etiquetado.

a. adherencia, apariencia, legibilidad y propiedad - del etiquetado en relación con el recipiente y el producto mismo.

4.- Recipiente y cierre o tapa para empaque.

a. el grado al cual las características diseñadas -- del producto farmacéutico se conservan bajo condiciones ambientales variables

b. compatibilidad e interacción con el producto farmacéutico y protección contra pérdida de humedad, goteo, pérdida de esterilidad, rompimiento por caída o vibración.

5.- Física.

a. cambios en color, olor, forma, claridad y precipitación de partículas.

b. alteraciones físicas en viscosidad, pH, tensión superficial, tamaño de partículas y compactación.

Las personas que deciden las fechas de caducidad determinan los niveles óptimos para cada una de estas funciones. La fecha de caducidad real se obtiene de las características críticas que tiene la más alta velocidad de cambio y llegan a los niveles de inaceptabilidad más rápidamente. El producto debe ser

removido de distribución cuando un atributo afecta adversamente la seguridad y eficacia del componente farmacéutico.

1.- La potencia baja a menos del límite mínimo.

2.- Hay aumento considerable en toxicidad o disminución en su efectividad clínica.

3.- Surgen elementos inaceptables de presentación farmacéutica.

4.- Ha pasado una fecha arbitraria desde el tiempo de fabricación, normalmente son cinco años.

El elemento final, la asignación de una fecha de caducidad arbitraria, se utiliza cuando ninguna de las tres condiciones mencionadas existen indicando deterioración. Sirve para mantener en circulación productos recientemente fabricados y evita períodos de almacenamiento sin controlar antes de la administración. Cuando no hay prácticas de control de inventario por parte del farmacéutico o médico, el fabricante protege sus normas de calidad al establecer una fecha de caducidad aunque no se requiera por evidencia de deterioración durante el período en que se espera que el producto este disponible por el consumidor final.

Cuando una compañía asigna fechas de caducidad a sus productos debe estar preparada para volver a surtir a los mayoristas y distribuidores de menudeo con existencias de reemplazo. Esto hace necesaria la coordinación entre los departamentos

tos de mercadeo, control de artículos regresados y de ventas.

Los centros de distribución para los productos fechados deben mantenerse informados sobre las fechas de caducidad y asegurarse de que se utilice el sistema de despachar primero las existencias más viejas para evitar la retención de productos más viejos. Se deben establecer límites para que una cantidad razonable de vida activa esté disponible en los productos enviados por el fabricante.

ARCHIVO DE QUEJAS

Se deberán conservar registros de todas las quejas orales y escritas relacionadas con cada producto. Se hará una investigación de cada queja. El registro de cada investigación deberá conservarse por lo menos por dos años después que se haya terminado la distribución del producto farmacéutico o -- por un año después de la fecha de caducidad del producto farmacéutico, el período que sea más largo.

Las quejas recibidas de consumidores y profesionistas sirven como el medio principal de obtener información acerca de la calidad del producto y las fuentes potenciales de peligro o interés después de la distribución. Por lo tanto, es necesario que cada queja sea evaluada por el personal responsable y con conocimiento.

Los registros de producción, empaque y distribución --

del producto farmacéutico y las muestras retenidas por el laboratorio de control de calidad suministran el medio más exacto de comprobar la seriedad o gravedad y extensión de la pretendida desviación que motivó la queja. Por esta razón también es importante que los registros para cada lote de producción y lote de empaque estén fácilmente disponibles y hechos de manera que se puedan examinar para resolver el problema inteligentemente. Los registros conservados por el departamento de inspección de componentes, control de calidad y laboratorio también deben estar disponibles para la persona que investigue la queja.

Ya que las quejas generalmente se reciben utilizando - el nombre del producto y el número de control de empaque como rasgos identificadores, es conveniente archivar por nombre y número de producto, con un archivo secundario por número de control de empaque. Ya que este último número hace referencia a los números de producción de lote y de partida, todos los registros están disponibles para inspección y evaluación, incluyendo otros números de control de empaque que utiliza la misma partida producida.

Datos apropiados para cada queja de productos incluyen:

- 1.- Número de serie asignado a la queja.
- 2.- Naturaleza exacta de la queja.
- 3.- Nombre del quejoso.

- 4.- Dirección del quejoso.
 - 5.- Fecha de la queja.
 - 6.- Si fue verbal, el nombre de la persona que recibió la queja.
 - 7.- Nombre del artículo, número del producto y potencia.
 - 8.- Número de control de empaque, fecha de empaque.
 - 9.- Números de lote y partida de manufactura, fecha.
 - 10.- Número de referencia a registros de laboratorio, - si no se incluyen con los registros de producción en los archivos.
 - 11.- La cantidad envuelta en la queja.
 - 12.- Tamaño de la muestra obtenida del quejoso.
 - 13.- Evaluación de la queja.
 - 14.- Materias y registros usados para efectuar la evaluación.
 - 15.- Otros materiales posiblemente afectados y resultados de la investigación.
 - 16.- Firma de quién o quienes hicieron evaluación y fecha.
 - 17.- Acción tomada por la compañía.
 - 18.- Copia del informe hecho al quejoso.
- Si cualquiera de tales quejas envuelve GMP los registros deben demostrar que la queja, o ha sido desacreditada o -

ha promovido los cambios necesarios para evitar quejas adicionales.

Los archivos de quejas deben conservarse por dos años - después que se ha terminado la distribución de cada número de control de empaque o por un año después de la fecha de caducidad, el período que sea más largo. El requisito de "dos años después de su distribución" parece ser un período demasiado -- corto, ya que las encuestas por la FDA han demostrado que algunos productos pueden permanecer en los mostradores de farmacias por un período más largo que cinco años. En la ausencia de fechas de caducidad para todos los productos, un productor-prudente mantendrá los archivos de alguna manera hasta que la distribución de lote al consumidor final se haya terminado. -- También puede haber algún valor en conservar el archivo, quizás en forma de resumen, para el producto, aún después de que la distribución de lote haya terminado.

CAPITULO IX
CONCLUSIONES

1.-El plan propuesto no está diseñado como un programa de cumplimiento mínimo o regulatorio, sino como un plan ideal para asegurar la calidad de jarabes y suspensiones.

2.- Tiene una firme base económica debido a que las -- consecuencias por controles de calidad inadecuados son potencialmente más costosas que el uso del control indicado.

3.- Se hizo incapie en el inevitable papeleo (registro), para mostrar que fue hecho, quien lo hizo y cuando lo hizo.

4.- Se abordó el problema desde el punto de vista de -- un asesor con libertad para sugerir procedimientos.

5.- Se hizo un intento de proporcionar guías y conceptos que pueden servir como factores de prueba para operaciones de revisión dentro de toda la organización para que se pueda -- lograr un sistema de total control de calidad.

6.- Para terminar podemos afirmar que el total control de calidad como se aplica a la Industria Farmacéutica es el -- esfuerzo organizado dentro de un establecimiento completo para planear, producir, mantener y asegurar la calidad específica -- de cada unidad de medicamento distribuido y por lo tanto dicho control es una actividad en toda la planta y representa la responsabilidad combinada de todas las secciones de una compañía.

CAPITULO X

BIBLIOGRAFIA

- 1.- The United States Pharmacopeia
nibeteenth revition
United States Pharmacopeial Convention, Inc.
Typeset and printed by Mack Printing Company Easton
Pa 18042
Official from July 1, 1975
- 2.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos
4a. Edición
Secretaría de Salubridad y Asistencia.
México, D.F. 1974
- 3.- Martin Eric W., Cook Fullerton E. et al.
Farmacia Práctica de Remington
2a. Ed. Español (1965)
Editorial Hispanoamericana (México)
- 4.- Jenkins L.G., Francke E., Brech A.E., Sperandio J.G.
The Art of Compounding
Ninth edition (1957)
Mc. Graw-Hill Book Co. (USA)

5.- Pharmaceutical Manufacturer's Association

Principios generales para un total control de calidad en la
Industria Farmacéutica.

Junio 1967

6.- Federación Internacional de Asociaciones de Productores Farmacéuticos.

Good Manufacturing Practices

Zurich, Suiza 1971

7.- Acta Farmacéutica Helvética 46

páginas 385-410

1971

8.- Jack Cooper Chro. Pharmaceutical 14

Control de calidad en los recipientes farmacéuticos de plás-
tico

Enero 1971

9.- Martin A.W., Swarbrick and Cammarata

Physical Pharmacy

2a Edición

Lee & Febiger

Philadelphia 1969

- 10.- Hildebrand, J.H., and Scott, R.L.
Regular Solutions
Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs
N.J. 1962
- 11.- Conrad, L.I., Kalman, M., and Maso, H.F.
Drug and Cosmetic Industry, 83:160 1958
- 12.- Carless, J.E. and Ocran, J.
Pharm. Pharmacol., 24:117, 1972
- 13.- Martin, A.H.
J. Pharm. Sci., 50:513
1961