

24
2ij



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

“LAS BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO”

T E S I S

Que para obtener el Título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

P r e s e n t a:

María Guadalupe Rodríguez Curiel

DIRECTOR DE TESIS:

Q. F. I. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

CONTENIDO

	PAG.
ABREVIATURAS	1
INTRODUCCION	3
OBJETIVO	15
DESARROLLO:	
1.- Organización y Personal	17
2.- Diseño y Construcción del Laboratorio Analítico	47
3.- Especificaciones, Procedimientos y Protocolos - de Análisis	63
4.- Almacén y Retención de Expedientes	94
5.- Muestreo	102
6.- Sustancias de Referencia, Soluciones y Reacti - vos.	120
7.- Instrumentación y Equipo Analítico	133
8.- Cuidados de Animales de Laboratorio	148
9.- Estabilidades	185
10.- Laboratorios Auxiliares Analíticos, Maquilado - res y Proveedores	178
11.- Medidas de Seguridad	190
RESUMEN	205
CONCLUSIONES	208
BIBLIOGRAFIA	212

ABREVIATURAS

FDA

Food Drug Administration: Es una Administración Federal de los Estados Unidos de Norteamérica - cuya función es regular los medicamentos, alimentos y cosméticos para proteger la Salud Pública.

GLP_s

Good Laboratory Practices: Es el conjunto de Reglamentos de Buenas Prácticas de Laboratorio relacionados entre sí y destinados a lograr que los productos elaborados tengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridos.

INTRODUCCION

El avance tecnológico en los últimos años ha dejado sentir su efecto en la Industria Farmacéutica, teniendo mayor énfasis en el mejoramiento de los sistemas para la obtención de medicamentos adecuados (7).

Esto se ve reforzado por la adopción y práctica de métodos de manufactura reconocidos como correctos y efectivos (44).

Así como por el establecimiento de lineamientos básicos y esenciales de GLP_s; siendo ésto una exigencia actual en cualquier Laboratorio Farmacéutico para asegurar la calidad de sus productos (16) (37).

Durante años se asumió que todos los productos farmacéuticos - se apoyaban en bases científicas para garantizar la calidad de los mismos (26).

La FDA detectó una serie de discrepancias referentes a la uniformidad y calidad de los procedimientos analíticos que se anexaban a los reportes finales de diferentes medicamentos, los cuales eran enviados a esta Administración (8).

Encontrando inconsistencia en los datos debido a su incierta - validez y por estudios que se presentaban dudosos y complejos (13).

Teniendo ésto como base, en 1975 el Departamento de Justicia - de los Estados Unidos de Norteamérica realiza una investigación a la Industria Farmacéutica, delegando dicha responsabilidad a la FDA (11).

La FDA anticipándose a esta acción, inicia un estudio piloto - llamado "Bioresearch Monitoring Program" en el cual desarrolló un programa de inspecciones a distintos tipos de Laboratorios - incluyendo los Farmacéuticos (8) (25).

A partir de ese instante surgen una serie de interrogantes en algunos Laboratorios acerca de como conducir adecuadamente- - Los estudios en los medicamentos (17)

El Instituto de Investigación Sterling-Winthrop en Rensselaer, New York, fue uno de los primeros en dar las respuestas a varias de las interrogantes por medio de una extensa evaluación de los pruebas predominantes en el Laboratorio, revisión completa de la Documentación existente, detallando funciones del personal y dando facilidades para efectuar toda clase de estudios. (11).

En segundo término propuso la creación de una estructura administrativa por medio de la cual se pudiese implementar cambio Las inminentes GLP_s que daba el Instituto Sterling-Winthrop - como respuesta, sirvieron para examinar sus áreas más críticas en las que desarrollaban sus pruebas de laboratorio y corregir todo aquello que lo ameritaba, por medio de esta autoinspección severa (11).

Anticipándose a las inspecciones de la FDA, el Instituto - - Sterling-Winthrop estableció como control interno un Comité - Departamental de GLP_s que desarrolló Protocolos y Procedimientos, que discutía con el personal técnico, asignó al personal responsabilidades en áreas específicas y estableció Procedimientos Estándares de Operación (?).

Sin embargo, la FDA pudo constatar que esto no se cumplía en todos los Laboratorios Farmacéuticos (18).

Las principales deficiencias encontradas fueron:

- 1.- Los experimentos eran pobremente concebidos, ejecutados - descuidadamente y reportados inadecuadamente.

- 2.- El personal técnico no daba la debida importancia al cumplimiento de los protocolos, las observaciones exactas, con la apropiada administración de las pruebas de los medicamentos y del exacto almacén de registros.
- 3.- No hacían una revisión crítica de los datos obtenidos o de una apropiada supervisión del personal.
- 4.- Los análisis se veían afectados por protocolos que no permitían una evaluación completa.
- 5.- El personal no tenía estudios con calificación científica ni adecuado entrenamiento en su trabajo.
- 6.- Había evidencia de procedimientos de laboratorio impropios en lo que se refiere a cuidados de animales.
- 7.- No se controlaban adecuadamente los estudios que efectuaban los laboratorios auxiliares.
- 8.- No se verificaba la exactitud de los reportes finales, resultantes de los estudios.

La FDA y el Public Health Service Act ante la seriedad de estos hallazgos, hicieron patente la necesidad de tener medicamentos que cumplieran con los requerimientos de seguridad y efectividad para proteger en alto grado al consumidor (28).

Para lograr tal propósito la FDA desarrolló en 1976 un programa para asegurar la calidad e integridad de los medicamentos. (23)

Este programa mejoraba la calidad de las pruebas efectuadas por los laboratorios farmacéuticos ya que establecía pruebas-

confirmatorias por la FDA; así como reglamentos rígidos para la emisión de Protocolos, Monitoreos y establecimiento de Estándares. (18)

En noviembre de 1976 aparecen publicadas en el Federal Register las propuestas de las GLP_s, las cuales incluían el establecimiento de especificaciones apropiadas y profundamente científicas así como estándares y procedimientos de prueba, cuidados para los animales de prueba, facilidades para todos los tipos de análisis, contar con personal calificado, control y almacén de datos, control de registros y reportes de resultados; para asegurar que los componentes, productos en proceso y producto terminado estén conformes a estándares apropiados de identidad, cantidad, calidad y pureza (20).

Con los estándares establecidos y publicados se suscitaron desde Noviembre de 1976 un número significativo de actividades, siendo las más relevantes las inspecciones piloto que inició la FDA en Diciembre de 1976 dándose por terminadas en Abril de 1977 - (11) (16) (3)

Treinta y nueve Laboratorios (23 compañías de marca conocida, - 11 laboratorios de terceras y 5 Instituciones académicas) fueron inspeccionadas y por medio de preguntas se obtuvieron datos acerca de las facilidades de pruebas que poseían y de su adherencia hacia las GLP_s y basándose en los resultados de las inspecciones piloto, se observó que los Laboratorios de Marca conocida cumplían más con los requerimientos de GLP_s que los Laboratorios de Tercera y a su vez éstos cumplían más que las Universidades (Figura 1), lo cual fue publicado por la FDA en el Oficio de Proyectos y Evaluación (25) (30).

Como parte de la inspección piloto se revisaron 67 estudios, de los cuales, 19 que estaban en vías de terminarse, se adherían -

más a las propuestas de GLP_s que los 48 estudios ya terminados (Figura 2). Los estudios en vías de terminarse tenían un 73% - de respuestas positivas hacia el Programa de GLP_s que los estudios terminados a los cuales les correspondían un 57% (25).

Debiéndose estas diferencias en los resultados al impacto que tuvieron los Reglamentos propuestos sobre los Laboratorios (25)

Otra de las actividades relevantes que se realizaron en Febrero de 1978 fue una evaluación del Impacto económico por la implementación de las GLP_s (17) (27).

Por los cambios que implicaba en equipo y áreas de operación, - los procedimientos tenían que ser revisados y se requería personal con nivel más elevado, además de las facilidades que marcaba el Reglamento (17).

Sin embargo, éstas no fueron razones válidas para retroceder, - puesto que no podía hacerse una comparación cuantitativa de los costos y beneficios asociados con el cumplimiento de las - GLP_s (17).

En Diciembre de 1979 aparece publicado en el Federal Register - el Reglamento final de las GLP_s (28).

Sin embargo, la fecha efectiva del Reglamento Final fue el 20 de junio de 1979 (28).

Corresponde a la Unidad de Control de Calidad implementar las - GLP_s para controlar los materiales y componentes de un producto; monitorear los aspectos de calidad y estabilidad de los medicamentos; y tener personal calificado que cumpla debidamente sus funciones, ya que evidentemente el elemento humano respon-

FIGURA # 1

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DEL NUMERO DE LABORATORIOS CON EL PORCENTAJE DE RESPUESTAS POSITIVAS A PREGUNTAS ESPECIFICAS DE GLP_S

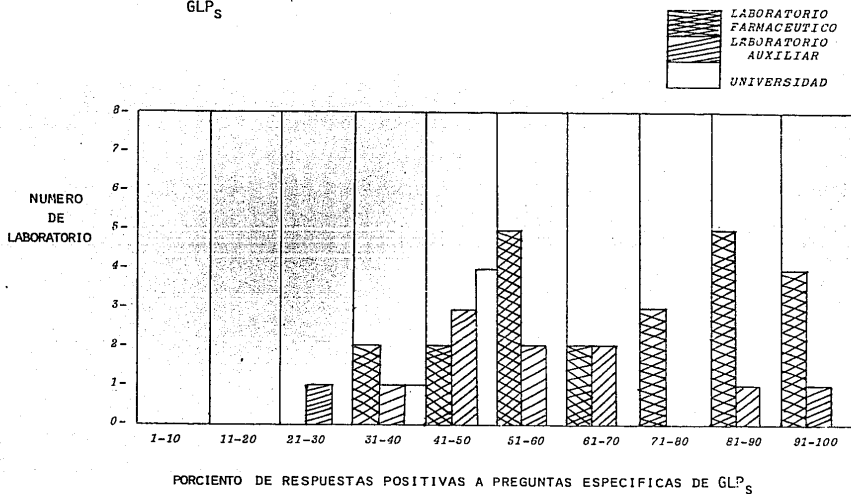
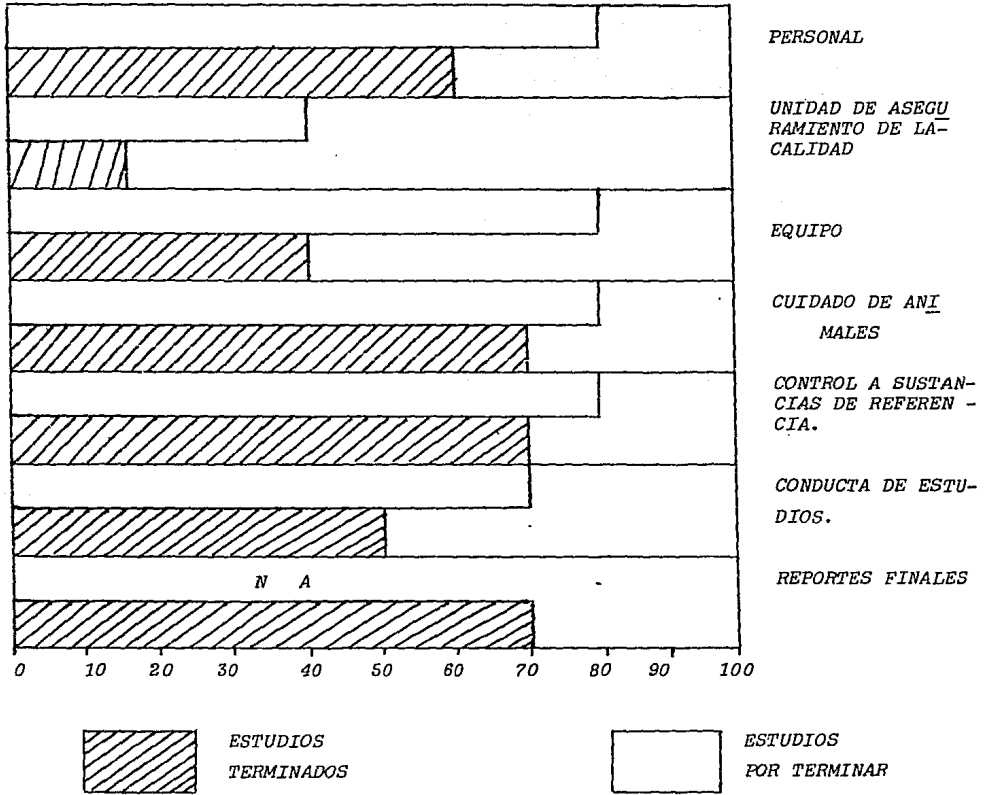


FIGURA # 2

PORCIENTO DE RESPUESTAS POSITIVAS A PREGUNTAS ESPECIFICAS DEL SEGUIMIENTO DE LAS GLP_s



PORCIENTO DE RESPUESTAS POSITIVAS

sable, eficiente y correctamente capacitado, constituye la parte medular de un sistema completo de control de calidad (15) -- (41).

Razones por las cuales todo Laboratorio Farmacéutico en su Unidad de Control de Calidad debe tener como responsable directo a una persona calificada que implementará adecuadamente las -- GLP_s y obtendrá un sistema que garantice la calidad de los Medicamentos (31) (37).

Estableciendo como requisitos mínimos necesario de GLP_s:

- 1.- La Organización de la Unidad de Control de Calidad quedando implícito que el personal al cual se le asignen pruebas o evaluaciones en general tenga la educación, entrenamiento continuo y experiencia requeridas para el cumplimiento de sus funciones. (41) (42).
- 2.- El diseño, construcción y distribución de áreas en el Laboratorio de Control adecuadas para el desarrollo correcto de pruebas a componentes, materiales de acondicionamiento y empaque, productos en proceso y producto terminado (21) (38).
- 3.- Los procedimientos estándares de operación proporcionan estándares de calidad específicos, instrucciones, métodos y procedimientos por escrito para asegurar que los productos son manufacturados y liberados por cumplir con sus estándares y especificaciones preestablecidas (3) (19) (44).
- 4.- La Documentación involucra los registros de Producción y Control, así como registros de datos, reportes analíticos y protocolos necesarios. Siendo importante también su control y archivo apropiado durante el periodo de retención asignado (3) (10).

- 5.- Las técnicas de muestreo pertinentes dependiendo del componente a evaluar, proporcionando de esta forma una muestra representativa del lote y sobre la cual se emitirán juicios de aprobación o rechazo (36) (44).
- 6.- Las sustancias de referencia, reactivos y soluciones necesarias para el control analítico requieren también especial atención en cuanto a la procedencia, pureza y potencia, puesto que los estándares de referencia permiten la obtención de estándares secundarios de uso habitual en el Laboratorio. (38) (44).
- Asimismo, se determina la forma en que estas sustancias, reactivos, soluciones deben ser almacenadas, utilizadas y registradas apropiadamente, con objeto de evitar errores analíticos (8) (13) (29).
- 7.- La Instrumentación y Equipo analítico será el conveniente y mantenido en buen estado para ser utilizado; lo cual requiere de una adecuada limpieza, mantenimiento, calibración o reparaciones necesarias para prevenir errores debido a un mal funcionamiento y tener la seguridad de que el equipo e instrumentos tienen la exactitud, sensibilidad y reproducibilidad que se requiere (13) (32) (37).
- 8.- Los cuidados de los animales de laboratorio que se utilizan para ciertas pruebas biológicas en algunos productos farmacéuticos y biológicos requieren de una área específica, mantenimiento, manejo y alimentación adecuada; así como el exacto cumplimiento de especificaciones oficiales. El seguimiento de lo antes mencionado garantiza los resultados obtenidos en estas pruebas biológicas (8) (29) (44).
- 9.- Programas de pruebas de estabilidad con la finalidad de establecer fechas de expiración válidas científicamente; uti

lizando para tal efecto los procedimientos de estabilidad acelerada o de envejecimiento natural. La evaluación de todas las características físicas, químicas y biológicas es indicativo de las condiciones en que se encuentra el medicamento, cuando es sometido a un estudio de estabilidad (2) (37).

- 10- Evaluaciones a las diferentes funciones de los Laboratorios auxiliares de Control de Calidad, constatando: la capacidad de su asistencia técnica, de su disponibilidad en cuanto a sustancias de referencia así como cuando funcionan como Laboratorio de Tercera Dependencia Gubernamentales (8) (35).

Procedimientos para controlar a Maquiladores y Proveedores; mismos que deben ser aplicados en visitas periódicas para conocer todos aquellos aspectos que puedan afectar la calidad del producto Supervisando de esta manera instalaciones, equipo, personal y procedimientos de operación (13) (19).

- 11- Las medidas de seguridad inherentes a un Laboratorio Farmacéutico, en las que se detallan las formas de manejo y almacenaje de solventes y reactivos químicos en general; cuidados que se deben seguir para evitar contaminaciones y equipo de seguridad con el que se debe contar en el Laboratorio (33) (39).

El seguimiento de las GLP_g asegura que los medicamentos manufacturados por los Laboratorios Farmacéuticos posean la calidad, pureza, concentración, identidad y seguridad que se requiere; siendo así también el reflejo de un efectivo control de todas las operaciones de proceso relativas a la manufactura, acondicionamiento, empaque y pruebas químicas, físicas y biológicas que requieren los componentes y el medicamento. (16)

(44).

Por lo que respecta a la situación en México, en cuanto a la Reglamentación de GLPs, ésta es muy escasa, dado que hasta hace algunos años no se le había dado la importancia debida. -- Ultimamente profesionales del área farmacéutica que laboran en organismos Oficiales y en la Industria, han puesto de relieve, mediante cursos y conferencias, la necesidad de contar con dicha Reglamentación en nuestro País.

Sin embargo, falta mucho que hacer al respecto, por lo que en este trabajo, al efectuar una revisión bibliográfica y teniendo en cuenta la situación actual de la Industria Química Farmacéutica en México, presento en forma general lineamientos mínimos acerca de GLPs aplicables y adaptables según las necesidades de cada Laboratorio Analítico.

OBJETIVO

*El objetivo del presente trabajo es es
tablecer un manual con los requerimien
tos básicos de Buenas Prácticas de La-
boratorio para asegurar la Calidad de-
los Productos Farmacéuticos.*

1.- ORGANIZACION

Y

PERSONAL

1.1 ORGANIGRAMA

1.2 DESCRIPCION DE PUESTOS

1.3 FUNCIONES DEL LABORATORIO DE
CONTROL DE CALIDAD

1.4 SELECCION DE PERSONAL

1.5 ENTRENAMIENTO

1.6 EVALUACIONES

El establecimiento de bases para desarrollar una adecuada organización no ha sido tratada en forma amplia en la Literatura.

Sin embargo, algunos autores definen la Organización como la-coordinación racional de todos los recursos existentes. (6)

Por ello, la organización en un Laboratorio Farmacéutico será la coordinación racional de las actividades que realiza el personal a través de una Jerarquía de Autoridad y Responsabilidad para obtener objetivos propuestos.

Tres puntos distintivos deben ser estimados para establecer - una Organización: La Corporación, El Personal y el Gobierno. (6)

CORPORACION

- Actitud de la Dirección General hacia la Organización*
- Objetivos de la Corporación*
- Predicción económica del Laboratorio a corto y largo - plazo.*
- Reconocer la naturaleza del trabajo de la Corporación:- manufactura, planta piloto y/o de investigación, con- - trol de calidad y áreas administrativas.*

PERSONAL

- Requerimientos de Personal - Distribución del mismo.*
- Generar nuevos especialistas*
- Rotación de Actividades*

- Evaluaciones

GOBIERNO

- Reglamentos del Gobierno.

1.1 ORGANIGRAMA

1.1.1 Todo Laboratorio de la Industria Farmacéutica deberá contar con un organigrama de la Compañía en donde se indique claramente: (15) (19)

- a) El exacto nivel de cada Departamento con objeto de evitar conflictos funcionales.
- b) El número suficiente de posiciones para cada Departamento, dependiendo de las actividades por realizar en cada una de las áreas.

1.1.2 Una forma de Organización típica de la Industria Farmacéutica se muestra en la figura 3, donde en relación a las decisiones del Laboratorio de Control de Calidad - (15):

El 5º nivel da asistencia a los químicos analistas.

El 4º nivel, da los resultados analíticos de los productos los cuales servirán como soporte para emitir juicios de calidad de los productos.

En el tercer nivel se aprueban o rechazan los productos o componentes en base a los resultados analíticos y a los Documentos de Producción con sus datos correspondientes y completos (Gerencia de Control de Calidad)

A este mismo nivel, le concierne dar apoyo a las decisiones excepcionales a la Dirección Técnica.

En el 2º nivel, el juicio del Gerente General es requerido para dar solvencia a aspectos técnicos, productivos, de - ventas y financieros, todos éstos relacionados a las res - ponsabilidades morales, legales y comerciales hacia accio - nistas, empleados y hacia la comunidad.

El 1er. nivel muy raramente se ve envuelto en estas decisio - nes, tomando solo aquellas que tengan un mayor efecto en - el total de la organización.

Una forma de organización en el Laboratorio de Control se ob - serva en la Figura 4, la cual aplica cuando se maneja una gran variedad de productos en todas sus etapas de manufactura y a - condicionamiento; donde la solución de algunos de los proble - mas que se presentan lo absorbe el punto referente a servicios exteriores.

Mientras que el desarrollo de métodos capta Los Proyectos de - Investigación, Nuevos procesos, Modificación de Los Métodos de Control existentes.

Conjuntamente La Investigación Analítica desarrolla exclusiva - mente técnicas analíticas.

FIGURA # 3

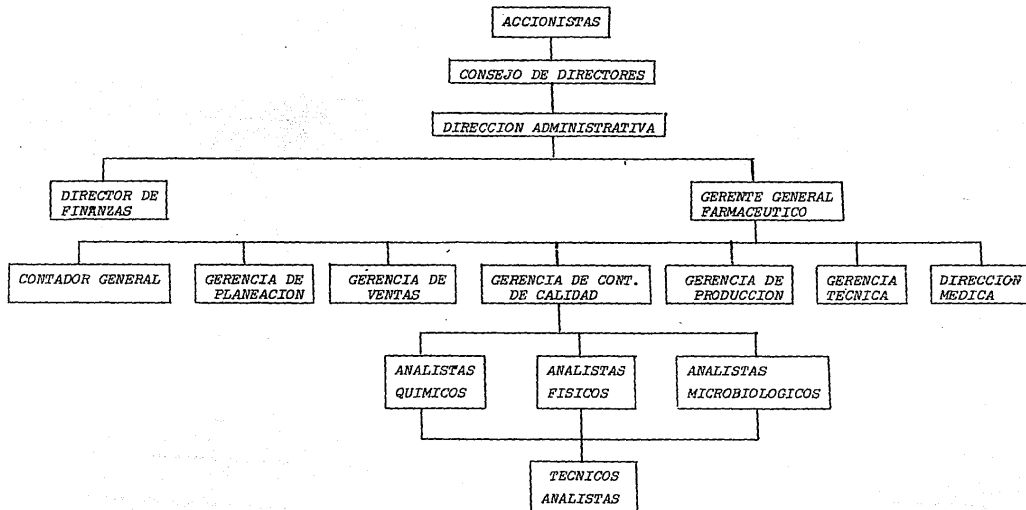
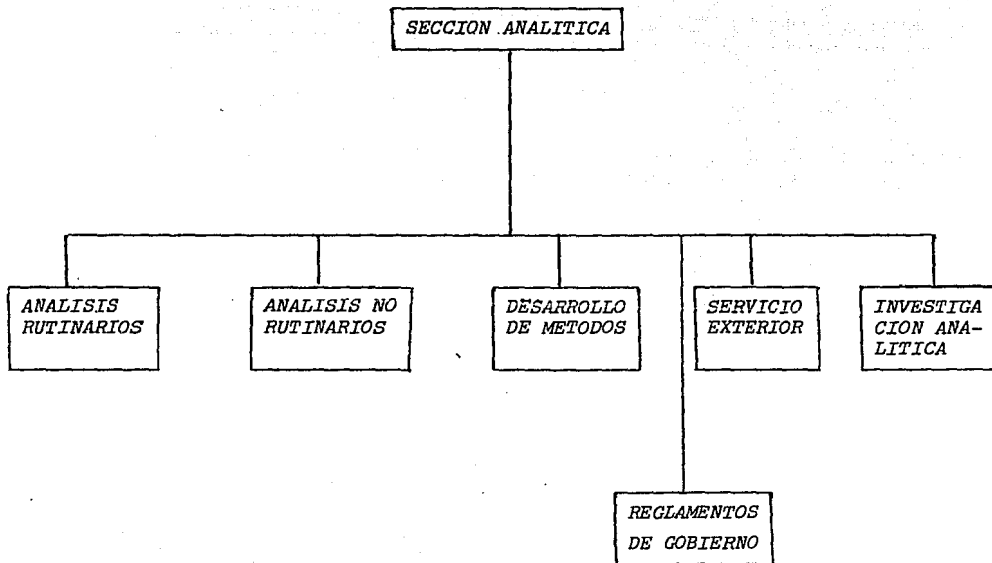


FIGURA # 4



1.1.3 Areas del Departamento de Control de Calidad: (19)

1.1.3.1 Laboratorio de Control Analítico.- Las características y funciones de esta área son las siguientes: Estará dirigido por un profesional en la materia.

Tendrá personal suficiente, que posea la experiencia necesaria.

Estará equipado para realizar todas las pruebas y análisis que sea necesario efectuar antes, durante y al término de la manufactura. Este equipo deberá ser verificado y calibrado periódicamente.

Contará con instalaciones adecuadas y suficientes para la realización de las pruebas físicas, químicas y biológicas.

Si en el Laboratorio se manejan productos en cuyo control se requieren animales, se deberá contar con locales convenientes para tales fines manteniéndolos en -- condiciones adecuadas.

Será responsabilidad del Personal del Laboratorio de Control lo siguiente:

Las pruebas y análisis físicos, químicos, biológicos y microbiológicos a las materias primas, con la finalidad de verificar si cumplen con las especificaciones establecidas, y en base a los resultados obtenidos autorizar o no su uso.

Las pruebas y análisis físicos, químicos, biológicos y microbiológicos a los productos a granel, a fin de verificar si cumplen con las especificaciones establecidas y en base a los resultados obtenidos autorizar o

no su acondicionamiento.

Las pruebas y análisis físicos, químicos y biológicos o microbiológicos necesarios a los productos terminados, a fin de verificar si cumplen con las especificaciones y en base a los resultados obtenidos autorizar o no su liberación.

Los análisis necesarios a los productos devueltos y en base a los resultados obtenidos decidir su destrucción o reproceso.

Conservar las muestras de retención tomadas de las materias primas y producto terminado de acuerdo a los métodos establecidos, manteniéndolos en condiciones adecuadas, debidamente rotuladas, por un período de cinco años a fin de efectuar alguna verificación en caso necesario. En el caso de producto terminado, la muestra se almacenará sin alterar su envase, en el cual se distribuyó.

El control ambiental de las áreas de trabajo de acuerdo a los procedimientos establecidos.

Elaborar por escrito las instrucciones detalladas sobre la ejecución de cada prueba o análisis a realizar.

Mantener el control de los animales de Laboratorio utilizados o a utilizar en el análisis de materia prima, granel o producto terminado, a fin de asegurar su confiabilidad.

1.1.3.2 Inspección. - Las características y funciones de esta área son las siguientes (36):

Contará con el personal suficiente con la experiencia-necesaria para la toma de muestras y la inspección durante la fabricación.

El personal de esta área notificará a su Supervisor los resultados de la inspección a las diferentes actividades relativas a la fabricación, a fin de que se tomen las decisiones correspondientes.

El personal de esta área del Departamento de Control de Calidad tendrá las siguientes responsabilidades:

Efectuar la toma de muestras de las materias primas, materiales, productos intermedios y terminados de acuerdo a los métodos establecidos.

Inspeccionar las etapas significativas durante la fabricación y el acondicionamiento.

Inspeccionar el estado de limpieza de las áreas y equipo que se utilizará en las operaciones de fabricación y acondicionamiento.

Revisar los envases y material de empaque, a fin de verificar que reúnan las condiciones especificadas.

Verificar que durante los procesos de fabricación y - - acondicionamiento el personal que los realice tenga a - la vista la orden de producción con las instrucciones - correspondientes y se hagan todas las anotaciones y registros necesarios.

Verificar que las materias primas a utilizar estén debidamente aprobadas.

Revisar los productos devueltos al Laboratorio y decidir si éstos pueden ser reacóndicionados, reprocesados o destruidos, de lo cual se llevará un registro.

1.1.3.3 Quejas.- La función de esta área será la siguiente:

Investigar profundamente las quejas relativas a la Calidad de los Medicamentos producidos por el Laboratorio.- Todas las quejas, investigaciones y resultados obtenidos serán reportados y archivados adecuadamente.

1.1.3.4 Coordinación de la Documentación.- Las caracterfsti - cas y funciones de esta área son las siguientes:

Revisar la Documentación referente a la manufactura de cada lote de producto elaborado a fin de verificar que se encuentre completa y correctamente antes de dar la - aprobación del producto.

Mantener bajo su cuidado los certificados de los análi - sis efectuados a todos los materiales y productos, jun - to con los datos obtenidos en los exámenes de todas las muestras tomadas, en las que figuran como mínimo:

Las especificaciones aplicadas.

La firma de la persona o personas que hayan realizado - el análisis.

Los resultados obtenidos.

El informe final de la decisión tomada, la firma de apro - bación de Control de Calidad y la fecha correspondiente.

Mantener bajo su cuidado toda la documentación relativa a la fabricación, acondicionamiento y control de todos y cada uno de los lotes de productos elaborados por el establecimiento.

Mantener bajo su cuidado la documentación de los materiales que por su uso requieren un control especial, tales como estupefacientes, psicotrópicos y antibióticos.

1.2 DESCRIPCIÓN DE PUESTOS

Deberá existir una Descripción para cada uno de los puestos de trabajo. Esta descripción deberá indicar claramente lo siguiente: (15) (19)

El nivel escolar necesario

La experiencia requerida para cubrir el puesto.

Las responsabilidades y autoridad correspondientes.

El nivel dentro de la organización.

La línea de reporte (jefe y subordinados si existen)

1.2.1 Toda persona deberá llenar los requerimientos de la descripción de puesto correspondiente a la labor que desarrolla dentro de la Compañía:

1.2.1.1 Para cubrir la posición de Responsable del Laboratorio (Jefe o Gerente), se deberán cubrir los siguientes requisitos como mínimo:

Tener Licenciatura en el Área Química Farmacéutica, así como Título y Cédula Profesional debidamente registradas ante las autoridades competentes.

Tener experiencia en la Industria Farmacéutica.

Tener estudios de Administración.

1.2.1.2 El responsable de Control de Calidad tiene como responsabilidades: (15)

Implementar sistemas de comunicación internos con objeto - de informar a los empleados y viceversa.

Crear un ambiente de trabajo satisfactorio y seguro para - los empleados dentro del Laboratorio así como con otros de departamentos de la Organización.

Asegurar Legal y moralmente que los medicamentos sean eficaces y que los estudios que los respaldan sean adecuados, - así como los controles sobre la manufactura.

Delegar responsabilidades a personal de Control de Calidad que esté por debajo de su nivel.

Tomar decisiones en base a los recursos con los que se cuentan.

Ver al Laboratorio, así como otros departamentos en términos de costo y beneficio.

Asegurar los resultados efectuados por los Laboratorios - auxiliares.

Ocuparse de las visitas de las Autoridades Gubernamentales

Mantener la eficiencia en el Laboratorio, concerniente no solo a la integridad y calidad, sino también al control de-

costos estableciendo prioridades correctas.

Sostener la integridad de los resultados del Laboratorio - empleando métodos reproducibles mismos que serán válidos - para obtener la clase de resultados que se requieren para la toma de decisiones.

Mantener la calidad de los resultados dándole seguridad a los métodos válidos.

Incluir costos mínimos, siendo su responsabilidad el reducirlos tanto como sea posible.

Costos laborales como:

Preparación y mantenimiento de Documentación, Procedimientos y métodos.

Pruebas por el uso de estos procedimientos y Métodos.

Validación de Métodos y Procedimientos.

Registro de Métodos y Procedimientos

Registro y Cotejo de Resultados.

Mantenimiento de Equipo

Capacitación del Personal

Administración General.

Costos de suministros de Operación.

Materias primas usadas.

Pago a Laboratorios Auxiliares

Costos relacionados a facilidades en general:

Rentas, arrendamientos.

Mantener adecuada supervisión.

Mantener un manual de estándares de calidad que defina:

Especificaciones para producto y materiales.

Estándares de Calidad específicos, instrucciones, métodos y procedimientos que se necesitan para asegurar que los productos son manufacturados y liberados por cumplir con especificaciones y estándares predeterminados.

Mantener actualizado el Manual de los Procedimientos de Control de Calidad en el cual se definen las labores por hacer e identifica cada responsable para la ejecución de las mismas.

Responder de todas las funciones de Control de Calidad dentro del ciclo de manufactura.

Asegurar que las facilidades de Laboratorio sean las adecuadas y disponibles para efectuar las pruebas en forma correcta en las materias primas, materiales de empaque, producto en proceso, graneles y producto terminado a fin de determinar su eficiencia para poder ser utilizados.

Asegurar que todo el personal tenga la Educación, el Entrenamiento y Experiencia requerida para delegar en ellos ciertas funciones.

Asegurar que los Procedimientos y Especificaciones son se

guidas durante las pruebas así como en la aprobación y rechazo de todos los materiales y productos.

Asegurar que el equipo del Laboratorio sea conveniente para el uso a que fue destinado y que sea mantenido en buen estado.

Proporcionar asistencia técnica en la selección, compra y almacenaje de materiales, bajo condiciones que aseguren -- su calidad e identidad.

Participar en la investigación de quejas de clientes.

Asegurar que todos los productos, registros de Control y Documentación estén almacenados y archivados correctamente durante el período de retención asignado.

Monitorear y facilitar el muestreo y aprobación de materias primas, materiales, productos en proceso producto terminado y asegurar que las operaciones de manufactura sean efectuadas y controladas en una manera consistente de acuerdo a la política de la Compañía y de los requerimientos de Dependencias Gubernamentales. (5)

1.2.1.3 Para ocupar el puesto de Supervisor deberá cubrir como mínimo los siguientes requisitos:

Tener Licencia en el Área Química Farmacéutica, así como Título y Cédula Profesional debidamente registradas ante Autoridades competentes.

Tener experiencia en la Industria Farmacéutica.

1.2.1.4 El Supervisor de Control de Calidad tiene como --

responsabilidad:

Verificar que el personal dé cumplimiento a los procedimientos analíticos y de operación.

Verificar los reportes analíticos.

Verificar el buen funcionamiento referente a la existencia de materiales y reactivos para uso del Laboratorio.

Verificar el buen funcionamiento del equipo de laboratorio así como dar seguimiento al mantenimiento preventivo de los mismos.

Mantener registros de datos analíticos de materias primas, graneles y productos terminados.

Mantener registros de las Inspecciones efectuadas a materiales de acondicionamiento, procesos de manufactura y a acondicionamiento de los medicamentos.

Reportar a Producción la Liberación o Rechazo de materias primas, materiales o productos.

Mantener la documentación actualizada.

Verificar y llevar registros de Inspecciones a los Laboratorios auxiliares, así como maquiladores y proveedores.

Verificar los datos de la documentación que ampara cada producto.

Verificar se dé seguimiento a las condiciones de Almacenaje de reactivos, soluciones y sustancias de referencia.

Verificar que se dé cumplimiento al programa de cuidados de animales.

Verificar que se dé cumplimiento a los procedimientos de muestreo.

Verificar que el personal cumpla con las medidas de seguridad.

1.2.1.5 Para cubrir el puesto de Químico analista se deben cubrir los siguientes requisitos:

Tener licenciatura en el Área Químico Farmacéutica, así como Título y Cédula Profesional debidamente registradas ante las Autoridades competentes.

Tener experiencia en la Industria Farmacéutica.

1.2.1.6 El Químico Analista tiene como responsabilidad:

Obtener datos analíticos que respalden la aprobación o rechazo de un producto.

Cumplir con las medidas de Seguridad en el Laboratorio.

Cumplir con los procedimientos analíticos y de operación - así como cuidados de animales.

Almacenar, preparar y estandarizar, los reactivos, las soluciones y las sustancias de referencia.

Inspeccionar de acuerdo a los procedimientos, las Materias Primas, los materiales y todas aquellas operaciones relacionadas con la manufactura y acondicionamiento del medicamento.

1.2.1.7 Para cubrir el puesto de Técnico analista se deberá cumplir con los siguientes requisitos como mínimo:

Tener grado técnico en el área química reconocido por las Autoridades competentes.

1.2.1.8 El técnico analista tiene como responsabilidad:

Prestar ayuda técnica al Químico Analista.

Informar al Químico Analista todo lo referente a la parte técnica.

1.3 FUNCIONES DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

La Unidad de Control de Calidad tiene como responsabilidades: (36)

1.3.1 Coordinar la calidad de todos los grupos encargados del desarrollo, la manufactura, liberación de los productos y servicios en general para cumplir con los objetivos planeados.

1.3.2 Mantener actualizados y por escrito los estándares para la calidad, ejecución y control de todos los productos manufacturados, distribuidos y vendidos por la compañía, así como los servicios que proporciona.

1.3.3 Establecer y comunicar procedimientos y responsabilidades para planear e implementar un adecuado Control de Calidad.

1.3.4 Estructurar y manejar la organización de Control de Calidad para evitar traslapamiento de responsabilidades y

proporcionar pronta acción a cualquier nivel de operación

1.3.5 Proporcionar entrenamiento y orientación que motive hacia la calidad.

1.3.6 Revisar los records de producción para asegurar que los procedimientos establecidos se han seguido y que ningún error ha ocurrido, o si sucedió lo contrario, que se efectue una investigación profunda y bien documentada.

1.3.7 Aprobar o rechazar productos manufacturados y/o acondicionados por otra Compañía.

1.3.8 Aprobar o rechazar procedimientos y especificaciones que afecten la identidad, calidad, concentración y purezas de los productos.

1.3.9 Desarrollar estándares de Calidad adecuados, efectivos monitoreos, pruebas e inspecciones en todas las fases del ciclo de manufactura.

1.3.10 Preparar detalladamente instrucciones, por escrito de cada prueba y/o análisis por realizar.

1.3.11 Liberar o rechazar cada lote de materia prima, de acuerdo a los resultados obtenidos en su análisis.

1.3.12 Liberar o rechazar productos semiterminados.

1.3.13 Liberar o rechazar materiales de acondicionamiento de empaque y de los envases finales en donde van a ser colocados los medicamentos, en base a los resultados obtenidos.

1.3.14 Liberar o rechazar cada lote de producto terminado-

que esté listo para su distribución, de acuerdo a los resultados obtenidos.

1.3.15 Evaluar si las condiciones bajo las cuales se encuentran almacenadas las materias primas, productos semiterminados son adecuadas.

1.3.16 Evaluar la calidad y estabilidad del producto terminado y cuando sea necesario de los componentes y productosemiterminado.

1.3.17 Establecer fechas de expiración y condiciones de almacenaje en base a pruebas de estabilidad.

1.3.18 Responsable de los exámenes efectuados a devoluciones de medicamentos y dictaminar si serán liberados, reprocesados o destruidos. Deberán ser conservados registros del destino de estos medicamentos.

1.3.19 Mantener una estricta autoinspección en todas las operaciones de Control y manufactura para corroborar la completa adherencia a los procedimientos de Control y manufactura.

1.3.20 Mantener reportes de las reclamaciones y/o de reacciones adversas como resultado del uso de un Medicamento-- Deben ser investigadas profundamente las reclamaciones relacionadas con la calidad del medicamento incluyendo cualquier cambio en sus características físicas.

1.3.21 Vigilar la higiene y limpieza de las áreas de Control de Calidad y Producción y del Personal en que ellas labore.

1.3.22 Contar con procedimientos adecuados para el almacenamiento y transporte de materiales.

1.3.23 Establecer procedimientos adecuados para recuperar del mercado cualquier lote de producto cuando sea necesario.

1.3.24 Ser independiente para tomar decisiones en todo aquello que afecta la calidad de los productos.

1.3.25 Documentar adecuadamente todos los métodos utilizados para demostrar su exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad.

1.3.26 Liberar o rechazar el uso de cada lote de producto de acuerdo a los resultados analíticos obtenidos.

1.3.27 Establecer los métodos y procedimientos de inspección y modificarlos para su actualización cuando sea necesario.

1.3.28 Verificar y aprobar los procedimientos relacionados con el establecimiento de cualquier especificación, norma, plan de muestreo, mecanismos de Control y todo cambio que sea elaborado por la Unidad Organizacional correspondiente.

1.3.29 Establecer, verificar y aprobar los procedimientos de calibración de los instrumentos y aparatos que contengan las instrucciones de los pasos a seguir y las medidas correctivas en caso de que sea necesario.

1.4 SELECCION DEL PERSONAL

El responsable básico de la selección del personal ha de-

ser un psicólogo, que será un profesional muy especializado, conocedor a fondo de los tests y otras técnicas de exploración de la personalidad, así como de los mejores procedimientos para medir los criterios y características del trabajo y profesión que se requiere partiendo del criterio de que las diferencias existentes entre los diferentes puestos, por una parte, y las existentes entre las personas por otra, constituyen el fundamento de la selección del personal. Ello conlleva a: (42)

Cada puesto de trabajo debe ser analizado para poder establecer que aptitudes y rasgos de personalidad son necesarios para su ejercicio.

Cada aspirante debe ser evaluado psicológicamente a fin de comprobar si responde a los requisitos señalados.

Cada aspirante debe ser evaluado para detectar sus conocimientos científicos farmacéuticos por el Responsable del Laboratorio analítico.

La metodología para seleccionar al personal consta de una serie de fases que a su vez pueden ser agrupadas en dos etapas: - Etapa de selección propiamente dicha y Etapa de Validación en donde se corroborarán los procedimientos empleados.

1.4.1 ETAPA DE SELECCION

1.4.1.1 Analisis del puesto de trabajo.- Se analizan y clasifican las tareas inherentes al puesto, con la ayuda de un observador externo, ó mediante la descripción que el ocupante del puesto u otra persona (Habitualmente el jefe inmediato) realiza, respondiendo a preguntas específicas, o a una entrevista estandarizada (Figura 5 y 6)

1.4.1.2 Establecimiento de las variables predictivas.- Es-

tas características predicen la eficacia o rendimiento futuro del individuo en el puesto de trabajo (42):

Predicciones primarias, basadas en rasgos simples del perfil psicológico o profesional del individuo como es la aptitud numérica, extroversión o dominancia.

Predicciones secundarias, basadas en dimensiones complejas, en las que intervienen varios rasgos simples como es la creatividad, dotes de mando y capacidad de planificación.

1.4.1.3 Determinación de los instrumentos de Evaluación.- Elige los medios más idóneos (entrevistas, test, cuestionarios) que permiten evaluar o medir con la mayor fiabilidad y validez posible las características revelantes para el puesto.

1.4.1.4 Valoración del ajuste de los candidatos al puesto de trabajo.- Se computan los resultados obtenidos por cada individuo y valiéndose de técnicas estadísticas de correlación múltiple y regresión lineal, se establece una valoración global de cada candidato, la cual constituye una estimación tentativa de su eficacia futura en el puesto de trabajo.

1.5 ENTRENAMIENTO

Cuando una nueva persona ha sido seleccionada, es necesario: (41)

1.5.1 Orientar y entrenar a esta persona en lo concerniente a las políticas y procedimientos del Laboratorio.

1.5.2 Desarrollar una orientación que vaya de lo general

FIGURA # 5

ESPECIFICACION DEL PUESTO

PUESTO _____

SALARIO SOLICITADO _____

SALARIO ASIGNADO _____

CODIGO DEL PUESTO _____

POSICION Técnico

DEPARTAMENTO _____

TITULO DEL SUPERVISOR INMEDIATO _____

TITULOS DE LOS SUBORDINADOS INMEDIATOS _____

DESCRIPCION DEL PUESTO:

Realizar diversas pruebas del Laboratorio, tanto químicas, físicas, micro biológicas, preparar soluciones que se requieran, analizar y calcular datos en forma manual o con calculadora. Manejará una variedad de equipo para las pruebas de Laboratorio, tales como balanzas analíticas, pímetros, etc., dará asistencia al personal químico del laboratorio. Mantener documentación detallada de todos los análisis efectuados y liberar de acuerdo a los procedimientos establecidos. Calibrar y dar mantenimiento al equipo, requerir los suministros del Laboratorio y realizar otros servicios necesarios para mantener el área de pruebas eficientemente.

REQUISITOS PARA EL PUESTO *Conocer las unidades del sistema métrico, cálculos aritméticos, anatomía general. Saber el manejo de animales, reactivos, material e instrumentación del laboratorio. Habilidad para preparar reportes por escrito usando formatos establecidos.*

APROBACION SUPERVISOR INMEDIATO _____

FECHA _____

PERSONAL _____

FECHA _____

a lo específico (Figura 7):

Primero el nuevo empleado recibirá un programa de orientación de la corporación el cual incluye un informe sobre procedimientos aplicables a todos los empleados; así como un programa de entrenamiento donde se señalen los requerimientos de Buenas Prácticas de Laboratorio y Procedimientos para hacer que se cumplan.

Un programa de orientación departamental se deberá señalar donde se tiene la información más específica acerca de los procedimientos estándares de operación y técnicas tales como manejo de animales así como sus cuidados y evaluaciones de seguridad:

El entrenamiento más específico en este punto será dado por el supervisor.

Se deberá entrenar en las técnicas utilizadas por algunos procedimientos como el método apropiado para inyectar un animal por diferentes vías de administración, observación de reacciones características, cálculos de datos, registro y resumen de observaciones.

Un programa de destreza en el trabajo deberá ser implementado donde se incluye medición de la capacidad del nuevo empleado.

Se deberá contar con un programa de Entrenamiento continuo en general para todo el personal permitiéndole mantenerse actualizado y desarrollar mejor sus funciones, enfocándose básicamente esta capacitación a:

Las Relaciones Humanas.- Mejorando su capacidad de mando y sus relaciones en general.

Aspectos de nueva tecnología en todos los campos con los que se interrelacione el Departamento de Control de Calidad.

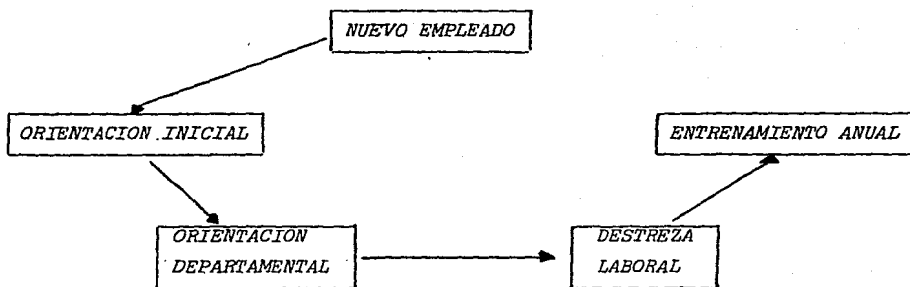
Como complemento a los cursos tomados deberán proporcionarse revistas científicas que permitan la actualización sobre diversos tópicos.

Todo personal de control de Calidad deberá ser entrenado para efectuar las labores asignadas.

Para el personal que efectúe pruebas estériles, monitoreos e inspecciones en áreas estériles de igual manera deberá ser entrenado previamente para efectuar todas las operaciones inherentes a su trabajo.

Deberá existir un programa de Adiestramiento completo para el personal.

FIGURA # 7



ENTRENAMIENTO DE GLP_S

1.6 EVALUACIONES

1.6.1 Validez de Criterio.- Esta fase está destinada a e valuar el rendimiento o eficacia en el trabajo del emplea do. Una vez incorporado el nuevo personal a su puesto de trabajo y transcurrido el tiempo necesario para poder co nocer su rendimiento, se comparan las valoraciones obtenidas en las distintas predicciones con la eficacia real demostrada.

1.6.2 Diseñar un cuestionario para evaluar al Personal - resulta beneficioso para emitir un juicio final acerca - de la Selección de Personal. Evaluando de esta manera:

Cooperatividad.- En donde se medirá la cooperación prestada en beneficio de la empresa y de sus compañeros.

Disciplina.- Se medirá el comportamiento de la nueva per sona hacia sus jefes, compañeros y el cumplimiento de las normas existentes.

Capacidad de Asimilación.- Donde se medirá la capacidad - del empleado para asimilar las instrucciones recibidas.

Afán de Superación.- Donde se medirá el deseo de la per sona para cumplir sus obligaciones y utilizar los medios necesarios para ello.

Laboriosidad y Puntualidad.- Donde se medirá la acti vidad que muestre la persona en el desarrollo de su trabajo.

Calidad.- Donde se medirá la ausencia de errores en el - trabajo, así como la habilidad en su ejecución.

Cantidad.- (Puntualidad para pasar los reportes).- Donde

se medirá el cumplimiento de los Programas de Trabajo --
que se le asignen.

Puntualidad y Asistencia. - Donde se medirá la frecuencia
de retrasos en la entrada a la Compañía así como la asis
tencia a la misma.

Iniciativa. - Donde se medirá la capacidad de emprender--
tareas fuera de su rutina y sugerencias con información--
bien fundada.

2.- DISEÑO Y CONSTRUCCION DEL

LABORATORIO ANALITICO

2.1 UBICACION

2.2 DISEÑO

2.3 MATERIALES PARA LA CONSTRUCCION.

2.1 UBICACION

La ubicación del Laboratorio Analítico de Control de Calidad deberá ser conveniente para la realización correcta de sus funciones.

Por lo que requerirá de lo siguiente: (21) (38)

2.1.1 Estar localizado en una área que sea accesible para llevar a cabo sus funciones, específicamente deberá estar en donde se realicen las operaciones de manufactura, sin interferir en los flujos de materiales en las áreas productivas, pero sí controlando cualquier proceso.

2.1.2 Deberá ser una área que tenga la facilidad de contar con todos los servicios que requiera para su buen funcionamiento.

Son de considerarse los siguientes servicios:

2.1.2.1 La generación de fuerza motriz eléctrica, la cual deberá ser continua, sin interrupciones para tener un suministro confiable y fundamental para las actividades necesarias del Laboratorio Analítico como son: los ciclos de esterilización, el buen funcionamiento de los aparatos evitándose los desperfectos; cabe señalar la importancia de contar con reguladores de voltaje para evitar al máximo daños al equipo del Laboratorio; deberá proporcionar una iluminación, ventilación y sistemas de extracción adecuada y específicamente mantener un correcto control de aire filtrado para el área estéril.

2.1.2.2 El agua es un servicio imprescindible, tanto por su uso sanitario en el Laboratorio Analítico como por sus usos específicos en las pruebas analíticas

donde es requerida con un alto grado de pureza.

El agua no potable deberá ser utilizada solo para operaciones de enfriamiento en las destilaciones, mientras que el agua potable deberá ser usada para los requerimientos sanitarios, y como solvente agua destilada.

2.1.2.3 El gas, el cual se requiere para la realización de ciertas pruebas analíticas, pudiendo ser utilizado el gas butano por su accesibilidad.

2.1.2.4 Contar con un servicio de limpieza frecuente para evitar cualquier contaminación ambiental.

2.1.2.5 Deberá contar con otros servicios que se consideren necesarios, como es el vacío, vapor, etc.

Los puntos anteriores deberán de ser considerados al elegir el área donde quedará ubicado el Laboratorio Analítico, teniendo en cuenta las ventajas y desventajas que ofrece cada lugar en el que se desee establecer.

2.2 DISEÑO

Es necesario conocer las dimensiones del Laboratorio Analítico para hacer una correcta distribución de áreas según los requerimientos.

Normalmente, el laboratorio de Control de Calidad constará de 3 unidades correspondientes a los análisis químicos, análisis microbiológicos y análisis físicos

Sin embargo, cada una de ellas requiere de secciones que deberán estar bien delimitadas.

2.2.1 Deberá hacerse el diseño en base a las necesidades - de cada Laboratorio Analítico asignando superficies- específicas para cada sección, así como los servi- - cios de electricidad, vapor, a gua, etc., que se ne- cesiten en cada una de ellas.

2.2.2 Deberá estudiarse la posibilidad de realizar diferen- tes actividades en una misma sección'

2.2.3 Deberá determinarse el número de actividades por rea- lizar para establecer el número de secciones y el es- pacio que ellos requieren, de acuerdo al equipo, ins- trumentación y al personal que permanecerá en cada - sección.

2.2.4 Deberán asignarse espacios separados para cada una - de las siguientes Areas:

2.2.4.1 Sección de Análisis Químicos

2.2.4.2 Sección de Análisis Biológicos (Microbiológi- cos).

2.2.4.3 Sección de Análisis Físicos

2.2.4.4 Sección del Equipo del Laboratorio

2.2.4.5. Sección del Area Estéril

2.2.4.6 Secciones Biolimpias

2.2.4.7 Sección del Bioterio.

2.2.4.8 Sección del Almacén de Reactivos.

2.2.4.9 Sección para Almacén de Muestras de Retención

2.2.4.10 Sección para el Almacén de la Documentación

2.2.4.11 Sección Administrativa

2.2.5 Todas las secciones que comprende el Laboratorio de Control de Calidad deberán contar con espacios que cumplan como mínimo con los siguientes requisitos:

2.2.5.1 Sección de Análisis Químicos.-

Deberá tener el espacio necesario para un grupo reducido de personas de acuerdo al número y tipo de análisis por realizar.

Deberá contener espacio suficiente para mesas de trabajo resistentes a los reactivos químicos con todos aquellos servicios que se requieren en esta clase de análisis como son el agua desionizada, destilada, - agua común, gas, electricidad, conexiones de salida de aire. Estas mesas deberán tener gavetas que permitan la colocación de materiales diversos.

Deberá contar con espacio suficiente para lavabos y refrigeradores.

Deberá poseer espacios para los anaqueles independientes, mismos que servirán para la colocación de Material de Vidrio, Reactivos, Soluciones y Muestras por Analizar.

Deberá contener con campana de extracción eficiente - de cierre hermético en la cual se manejarán los reactivos tóxicos.

Deberá contar con un sistema de aire acondicionado - eficiente, el cual contendrá filtros adecuados con - objeto de evitar contaminaciones y mantener las mejo - res condiciones para trabajar o bien, contará con un sistema de inyección de aire.

Las paredes, los pisos y los techos deberán de ser - monolíticos para facilitar la sanitización, de igual manera, la pintura que los recubre deberá ser lava - ble y resistente a los materiales químicos de uso co - mún.

2.2.5.2 Sección de Análisis Microbiológico.

Deberá tener el espacio necesario para un grupo redu - cido de personas de acuerdo al número y tipo de aná - lisis por realizar.

Deberá contar con suficiente espacio para lavabos, re - frigeradores e incubadores a diferentes temperaturas autoclave, cámaras de inoculación y equipos especia - les de esta sección.

Deberá contar con mesas de trabajo resistentes a las constantes sanitizaciones y esterilizaciones quími - cas; las mesas deberán tener los servicios de agua - destilada, agua común, electricidad, gas, vapor, así como gavetas para colocar el material diverso.

Esta sección deberá tener en la entrada una doble -- puerta con cortinas de aire limpio para mantenerla - aislada e impedir la entrada y/o salida de aire.

Esta cortina de aire se inyecta por la hendidura su - perior de la puerta y se aspira con un dispositivo -

colocado en el piso, de tal manera que se recircule y filtre. Por medio de este sistema se logra que la mezcla del aire exterior con el del interior sea mínima.

Deberá poseer anaqueles para la colocación de reactivos, material de vidrio, soluciones, muestras por analizar, etc.

Deberá contar con un sistema de aire acondicionado - especial donde se utilicen filtros de diversos materiales para evitar contaminaciones en ambos sentidos o bien, un sistema de inyección de aire con las mismas características.

Los pisos, paredes y techos deberán ser monolíticos para facilitar la sanitización, además de usar pintura resistente, lavable e inerte a los esterilizantes químicos.

2.2.5.3 Sección de Análisis Físicos

Deberá tener el espacio necesario para un grupo reducido de personas de acuerdo al número y tipo de análisis por realizar.

Deberá contar con mesas de trabajo resistentes con servicios de electricidad y agua.

Deberá contar con el espacio necesario para la colocación de instrumentos y equipo que se requiere para la evaluación de los materiales.

Deberá contar con el espacio necesario para colocar anaqueles donde colocar el material por inspeccionar.

Deberá contar con un sistema de aire acondicionado o un sistema de inyección de aire para tener un lugar- agradable de trabajo.

Los pisos, paredes, techos deberán de ser monolíticos para facilitar su sanitización al igual que la pintura utilizada, deberá ser lavable

2.2.5.4 Sección del Equipo de Laboratorio

Deberá tener el espacio necesario para un grupo reducido de personas de acuerdo al número y tipo de análisis por realizar

Deberá contar con suficiente espacio para la instalación de mesas donde serán colocados los aparatos necesarios para los análisis, quedando bien delimitados y con espacios suficientes para permitir que el usuario los maneje cómodamente y sin riesgos de interferencias y/o accidentes.

Estas mesas deberán contar con los servicios que requieren cada uno de los aparatos como: electricidad, conexiones de aire, agua común y agua destilada.

Deberá existir espacio para la colocación de reguladores de voltaje.

Deberá contar con suficiente espacio para el equipo de mayor tamaño al que se coloca en las mesas de trabajo.

Deberá contar con un sistema de aire acondicionado o un sistema de inyección de aire para tener un lugar- agradable de trabajo.

Los pisos, paredes y techos deberán ser monolíticos-

para facilitar su limpieza.

2.2.5.5 Sección del Area Estéril

Deberá tener el espacio necesario para las personas - de acuerdo al número y tipo de análisis.

Deberá contar con suficiente espacio para campanas - de flujo laminar, mesas de trabajo y bancos de acero inoxidable.

Los pisos, paredes y techos deberán ser monolíticos, - lisos y cubiertos con pintura epoxi que no desprende partículas, sea inerte y lavable, los ángulos entre techos y paredes, así como entre pisos y paredes deberán ser redondeados para facilitar su limpieza.

Las ventanas deberán ser herméticas, teniendo marcos con ángulos redondeados y juntas lisas; se deberán - usar vidrios reforzados para evitar ruptura. Las ventananas internas deberán ser sencillas (1 vidrio) y - las del exterior dobles (dos vidrios).

Las conexiones que proporcionan servicios como vacío y gas deberán de estar bien protegidas. La instala - ción eléctrica incluyendo la luz ultravioleta debe - garantizar seguridad y ser impermeable para facili - tar su limpieza.

Esta área deberá contar con aire a presión positiva - para evitar contaminaciones.

La humedad Relativa deberá mantenerse entre 40 y 50%

Deberá contar con sistemas de aire acondicionado filtrado. Se deberá regular la temperatura pasando el - aire por baterías calientes o refrigeradas y la hume

dad por cambiadores o deshumectantes.

Deberá existir una preárea antes de entrar propiamente al área estéril teniendo la siguiente característica:

Área de vestido, la cual constará del espacio suficiente que permita al operario desvestirse en un compartimiento y vestirse en el que se haya la vestimenta esterilizada. Normalmente la separación que marca estos dos compartimientos es una banca. Esta área deberá contar con irradiación ultravioleta.

La separación entre esta preárea y el área estéril será dada por una doble puerta, de tal manera que éstas no puedan ser abiertas simultáneamente.

2.2.5.6 Sección Biolimpia.-

Como mínimo, deberá contar con el espacio suficiente para una persona.

Deberá contar con suficiente espacio para campana de Flujo laminar, mesas y banco de acero inoxidable.

Los pisos, paredes y techos deberán ser monolíticos, lisos y con pintura inerte que no desprenda partículas, los ángulos entre techo y paredes así como entre pisos y paredes deberán de ser redondeados.

Las ventanas deberán ser hermeticas, teniendo marcos con ángulos redondeados y juntas lisas.

Los servicios que requiere esta área son electricidad, gas y vacío.

El sistema de aire acondicionado deberá ser similar-

al de las otras secciones.

2.2.5.7 Sección del Bioterio.- (24)

Esta sección deberá estar ubicada lejos del área productiva y diseñada de tal forma que permita la realización de las diferentes pruebas biológicas en forma independiente.

Separar las diferentes especies de animales del Laboratorio de acuerdo a las pruebas en que se utilicen.

Deberá tener control de Humedad Relativa.

Deberá contar con sistema de aire acondicionado.

Deberá contar con espacio suficiente para colocar -
anaqueles donde estarán las canastillas que contie-
nen los animales; contará con mesas de trabajo y el
equipo requerido para cada prueba biológica por e -
fectuar.

Contará con agua potable y electricidad.

Deberá existir espacio suficiente y separado dentro
de esta sección para colocar anaqueles para el ali-
mento de los animales.

2.2.5.8 Sección para el Almacén de Reactivos.- (39)

Contará con espacio suficiente para colocar anaque-
les para reactivos.

Las paredes, techos y piso deberán ser monolíticos y
se usará pintura epoxi, la cual será resistente, inerte
y lavable.

Constará con sistema de humedad relativa y temperatura controlada.

Deberá contar con servicios de electricidad.

Se deberán definir en esta sección espacios delimitados para sales y solventes.

2.2.5.9 Sección para el Almacén de Muestras de Retención.-
(14)

Deberá tener el espacio necesario para la colocación de anaqueles que contengan las muestras de retención

Las paredes, techo y piso deberán ser monolíticos y con pintura lavable e inerte.

Contará con servicios de electricidad.

Contará con sistema de Humedad Relativa y Temperatura controlada y cámara de refrigeración, si se requiere

Se deberán definir en esta sección espacios delimitados para muestras de retención de materia prima y de producto terminado.

2.2.5.10 Sección para el Almacén de la Documentación.-

Deberá contar con espacio suficiente para colocar anaqueles que contendrán los archivos de la Documentación.

Las paredes, techos y piso deberán de ser monolíticos y tener pintura inerte y lavable.

Contará con servicio de electricidad.

Se deberán definir en esta sección espacios para co
locar la Documentación por años.

2.2.5.11 Sección Administrativa.-

Deberá contar con espacio suficiente para instalar -
oficinas con todo el mobiliario necesario: escrito -
rios, sillones, archiveros, pizarrones, libreros (Bi
blioteca), etc.

Deberá contar con servicios de electricidad y agua -
potable.

Deberá contar con un sistema de aire acondicionado.

Se deberá dividir esta sección en áreas que servirán
como oficinas para las diferentes jerarquías existent
es en el Laboratorio Analítico.

2.2.6 Una vez establecidas las secciones, no se deberá elim
inar las posibilidades de:

Tener una superposición de secciones
Ampliar las Secciones.

Ambos respetando el flujo de materiales, movimientos
humanos y ajustándose a los presupuestos y disponibil
idad del equipo.

2.3 MATERIALES Y TECNICAS DE CONSTRUCCION

En forma general, la construcción deberá cumplir con las sig
uientes características: (21) (38)

Los techos, pisos y paredes deberán tener la superficies
monolíticas con uniones redondeadas.

Las puertas deberán tener cierre hermético y las ventanas
deberán tener cierre hermético absoluto, permitiendo só-

lo el paso de la luz natural.

La iluminación deberá ser de tipo corrido, en sentido -- longitudinal con enrejados que eviten zonas de mayor iluminación que otras.

2.3.1 Paredes.-

El material a utilizar deberá ser ladrillo, el uso de paneles prefabricados requerirá de revestimientos -- con materiales impermeables no inflamable, acústicos y de baja transmisión calorífica.

2.3.2 Techos.-

Deberá permitir el paso de conductos de aire acondicionado y elementos de iluminación. El material en -- este caso deberán ser losas de hormigón con revoque -- de cal fina y yeso aplicado.

Si las necesidades así lo requieren se colocarán cielos rasos atérmicos, acústicos y no inflamable como son las espumas de poliuretano o fibra de vidrio con recubrimiento exterior de plástico liso.

2.3.3 Pisos.-

Deberán ser monolíticos y lavables, resistentes al -- peso del equipo, inerte, impermeable, antiestático y antideslizante, los materiales utilizados para los -- pisos varían dependiendo de las ventajas que proporcionen, por ejemplo: Las láminas de polivinilo son -- elásticas y resistentes, mosaico de alta calidad y -- material cerámico que es uno que reúne resistencia -- física y química.

2.3.4 Ventanas y Puertas.-

Deberán usarse ventanas y puertas metálicas por su -- calidad, resistencia, siendo las más comunes las de

aluminio. Estos elementos deberán de ser lo más li -
sos posibles, de fácil limpieza, los vidrios deberán
quedar hacia el exterior, quedando su parte interna
lisa y al ras de las paredes. No deberán de existir
contramarcos.

2.3.5 Iluminación.-

Esta deberá ser para:

Secciones que requieren agudizar la vista.

Secciones de oficina o del equipo de Laboratorio.

Secciones que requieren iluminación normal.

En el primer caso deberán usarse rejillas de vidrio-
o plástico que difundan la luz, dando preferencia al
vidrio por su hermeticidad y fácil limpieza.

En el segundo caso es igual que el primero, es decir
una iluminación homogénea, solo que las fuentes de --
luz deberán ser colocadas lo más cerca posible del -
área de trabajo especial.

En el tercer caso deberá usarse luz blanca.

2.3.6 Materiales para el Mobiliario.-

Deberá usarse acero inoxidable debido a su resisten-
cia química y mecánica, o bien, para casos específi-
cos deberá usarse vidrio.

3.- ESPECIFICACIONES, PROCEDIMIENTOS

Y

PROTOCOLOS DE ANALISIS

3.1 *MATERIAS PRIMAS*

3.2 *MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO*

3.3 *PRODUCTO EN PROCESO Y PRODUCTO TERMINADO*

Como controles de Laboratorio, se deberán establecer especificaciones, procedimientos y protocolos de análisis por escrito y apropiados para asegurar que las materias primas, materiales de acondicionamientos, productos en proceso y producto terminado esten conforme a estándares reconocidos oficialmente en compendios de medicamentos y/o especificaciones propias del Laboratorio para que posean la identidad, concentración, pureza e inocuidad que se requiere. (37) (44).

Lo anterior deberá lograrse haciendo uso según cuando sea necesario de herramientas plenamente científicas como son las Metodologías Químicas, Biológicas, Microbiológicas y Físicas (44)

En su mayoría, las especificaciones y procedimientos analíticos son publicados en los compendios oficiales USP, NF, BP, Farmacopea Nacional, Etc.

El desarrollo y realización de metodologías propias del Laboratorio para productos y componentes no oficiales se llevará - siempre, tanto para cuando se obtengan resultados uniformes como no uniformes para asegurar la inocuidad y eficacia del producto final.

3.1 MATERIAS PRIMAS

Se deberán establecer especificaciones, procedimientos analíticos y protocolos de análisis, así como notificaciones para cada materia prima que se desee utilizar en la fabricación de medicamentos, así como procedimientos para la recepción, identificación, muestreo, reanálisis, almacenaje, todo esto como controles del Laboratorio Analítico (44).

3.1.1 Se deberá establecer el Procedimiento de recepción, Identificación y Almacenaje de las Materias Primas seña -

lando como mínimo:

3.1.1.1 Al recibir una muestra de cada lote de materias primas en el Laboratorio Analítico deberá asignársele un número de Control, mismo que en cualquier momento en que así se requiera proporcionará información de dicho lote.

3.1.1.2 Deberá identificarse la muestra de cada lote de materia prima como mínimo con los siguientes datos en la etiqueta:

Nombre de la Materia Prima

Número de Lote

Número de Control

Proveedor.

Fecha de Recepción

Cantidad

Número de Código

Nombre del Inspector que muestreó

Nombre del químico que analizó

Fechas de Liberación (Aceptación o Rechazo)

3.1.1.3 Deberán anotarse en el Registro de Materias-Primas las identificaciones de las muestras de cada lote que se reciba en el Laboratorio Analítico, indicando como mínimo:

Nombre de la Materia Prima

Número de Recepción

Fecha de Recepción

Número de Lote

Número de Control

Proveedor

Nombre del Inspector que muestreó

Nombre del Químico que analizó

Fecha de Liberación (Aceptación o Rechazo)

Discrepancias encontradas.

3.1.1.4 Las muestras de cada lote de materia prima deberán almacenarse correctamente durante el análisis-y/o en el tiempo de retención que se establezca.

Deberá establecerse un esquema que indique las condiciones de almacenaje de cada materia prima que se reciba en el Laboratorio; como son los requerimientos-de refrigeración, temperatura ambiente, protección -de la luz, condiciones estériles, libres de piróge -nos, humedad controlada, tipo de envase, etc.

3.1.1.5 Deberá establecerse el período de retención-de las muestras de cada lote de materia prima, así -como las condiciones de almacenaje.

3.1.2 Se deberá establecer como mínimo en cada especificación analítica de cada materia prima:

3.1.2.1 Nombre de la Materia Prima y Código

3.1.2.2 Se deberán indicar los análisis requeridos -marcando las referencias de compendios oficiales o-las especificaciones propias del Laboratorio.

3.1.2.3 Se deberá establecer la cantidad de muestra-necesaria para el análisis así como la de retención-para análisis futuros.

3.1.2.4 Se deberá indicar la fecha de emisión de cada especificación así como la fecha de aprobación actualizándola conforme a la nueva tecnología que se -emite en las últimas ediciones de los compendios Ofi-ciales o a las recientes investigaciones propias del Laboratorio.

•3.1.2.5 Deberá contener el nombre y la firma de la - persona que emite la especificación así como del que la aprueba.

3.1.2.6 Se deberán indicar los valores y tolerancias permisibles, ésto deberá reflejar los requerimientos de los compendios o los límites permisibles propios del Laboratorio. Para medicamentos oficiales, las to- lerancias propias del Laboratorio deberán ser meno- res a los valores de los compendios para asegurar que los productos liberados cumplan con los requerimien- tos oficiales cuando se efectua una inspección regu- latoria.

3.1.2.7 Se deberá indicar la frecuencia de reanálisis

3.1.2.8 Se deberá indicar el personal calificado que se requiere para cada prueba.

3.1.3 Se deberá establecer como mínimo en cada Procedimien- to Analítico de cada Materia Prima:

3.1.3.1 Nombre de la Materia Prima y Número de Cód- igo.

3.1.3.2 Deberán indicar la cantidad, concentración y preparación de los reactivos que se requieren para - el análisis.

3.1.3.3 Deberán indicar la instrumentación requerida para el análisis.

3.1.3.4 Deberá indicar el equipo que se requiere pa

ra el análisis.

3.1.3.5 Deberá indicar la exacta secuencia del procedimiento analítico.

3.1.3.6 Se deberá indicar el manejo de los aparatos así como los cuidados a seguir.

3.1.3.7 Se deberá indicar la forma de efectuar los cálculos cuando así se requiera: mediante el uso de fórmulas, gráficas, calculadoras, etc.

3.1.4 Reanálisis de materias primas.- Se deberá establecer un Procedimiento para asegurar que todas las materias primas cumplan con sus especificaciones al momento de usarse.

3.1.4.1 Se deberá indicar la frecuencia de reanálisis recomendándose como máximo cada año para materias primas estables, éstas son todas aquellas que pierden menos del 3% de su potencia por año, con esta clase de materias primas se puede disponer 5 años después de su liberación original.

Cabe señalar las indicaciones siguientes:

Ninguna materia prima será utilizada en producción después de la fecha de reanálisis indicada; si es que ésta no ha sido reanalizada todavía.

Las materias primas deberán ser reanalizadas periódicamente y reliberadas para la producción de medicamentos según así lo marque su historial de esta-

bilidad.

Las materias primas no deberán de ser reanalizadas o usadas 5 años después de la fecha de liberación original.

Ejemplos de materias primas con uso de menos de 5 -- años:

Shellacs s-119-0 y s-042-0 (Uso máximo: 6 meses)

Lacas (Uso máximo: 2 años)

Las materias primas fáciles de degradar deberán ser reanalizadas y/o establecer esquemas de reanálisis - individuales.

Ejemplos de materias primas con menos de un año de - expiración:

DESCRIPCION	INTERVALO DE REENSAYO
Acido Ascórbico USP	6 meses
Clorobutanol USP Anhid.	6 meses
Dietanolamina	6 meses
Ergocalciferol	6 meses
Vitamina A y D natural	6 meses

3.1.5 Protocolos

El Laboratorio Analítico requiere del establecimiento de diversos tipos de protocolos de acuerdo a las diferentes actividades que realiza, específicamente para materias primas deberá cumplir como mínimo lo siguiente:

3.1.5.1 Protocolos de muestreo: éste deberá incluir como mínimo los siguientes datos:

Quien tiene la autoridad para muestrear las materias primas recibidas.

Cantidad a ser muestreada en base a la cantidad recibida por número de lote.

Método seleccionado para muestrear los cuñetes que contienen a las materias primas.

Tamaño y distribución de la muestra de cada envase o cuñete.

Instrucciones para el tipo de envase que contendrá la muestra, así como la etiqueta con los datos que llevará.

Instrucciones para las etiquetas en análisis y/o sellos que se colocarán a los cuñetes muestreados.

3.1.5.2 Protocolos de análisis: éstos deberán incluir como mínimo los siguientes datos:

Nombre de la materia prima, número de lote.

Nombre del proveedor y su número de lote.

Deberán indicarse las pruebas a realizar, así como sus especificaciones para cada una de ellas.

Deberá señalarse un espacio para cálculos y para los resultados analíticos para cada prueba

Deberá contener el nombre de la persona que realizó el análisis así como el de la persona que supervisó el o los análisis.

Deberá indicarse la fecha en que se realizaron los

análisis.

Deberá indicarse si la materia prima está aprobada o rechazada, así como la fecha en que se emite tal juicio.

3.1.5.3 El Laboratorio analítico deberá usar etiqueta con diferentes rótulos, que manifiesten el estado en que se encuentra la materia prima y deberán ser - como mínimo:

Etiquetas en "Cuarentena"; las cuales se colocarán a los cuñetes de materia prima que se hayan recibido - en la Planta y que hayan sido muestreadas, el colocar esta etiqueta implica que la materia prima se encuentra en análisis; deberá contener la información siguiente: nombre del inspector que muestreó, fecha de muestreo, nombre de la materia prima, número de lote

Etiqueta de Aprobación: el registro de recepción de materias primas indicará el número de etiquetas que se elaborarán, las cuales se colocarán a los cuñetes o recipientes que contengan la materia prima de la cual se tengan resultados conforme a las especificaciones establecidas. Cada etiqueta deberá indicar: - Rótulo de aprobado; fecha de liberación, nombre del inspector que la colocó, fecha de expiración. Las - etiquetas deberán ser colocadas después de verificar el nombre de la materia prima, potencia, número de lote y número de control; se colocará dicha etiqueta encima de la etiqueta de cuarentena.

Etiqueta de Rechazo: El registro de materias primas indicará la cantidad de etiquetas que se deberán elaborar, las cuales se colocarán a los envases de las -

materias primas que no cumplen con las especificaciones. Esta clase de etiqueta deberá contener el rótulo de "Rechazado", fecha de rechazo, nombre de la -- persona que coloca las etiquetas.

Etiqueta de "Materia Prima en Análisis", las cuales se colocarán a las muestras de materias primas que serán enviadas al Laboratorio Analítico; éstas deberán contener la siguiente información: Nombre de la Materia prima, número de lote, proveedor, Inspector que muestreo, fecha de muestreo, químico que analizó fecha de análisis, fecha de liberación (Aprobado o -- rechazado).

3.1.5.4 Procolos para notificaciones de Rechazo: (Figura 8)

Si las materias primas no cumplen con las especificaciones estandar establecidas, el supervisor deberá -- usar el protocolo de rechazo y proporcionárselo al -- responsable del Laboratorio Analítico, el cual deberá revisar las razones del rechazo y anotar en el -- protocolo su decisión y comentarios técnicos.

El responsable del Laboratorio Analítico firmará el protocolo de rechazo y distribuirá copias a: Departamentos de Compras, Producción, Planeación, Finanzas -- y a otros Departamentos que necesiten esta información.

Deberá indicarse la decisión final acerca del destino de dichas materias primas.

Cabe señalar que el seguimiento de Records, Memoranda

FIGURA # 8

NOTIFICACION DE RECHAZO DE CONTROL DE CALIDAD

NUM. _____

<i>DESCRIPCION (nombre)</i>				
No. DE CODIGO	No. DE LOTE	No. CONTROL	CANTIDAD	COSTO
<i>FECHA RECEPCION/ O DE MANUFACTURA</i>	<i>PROVEEDOR/MANUFACTURA DO POR</i>		<i>NO. LOTE PROVEEDOR</i>	
<i>El material antes mencionado es rechazado por las siguientes razones:</i>				
<i>EMITIDO POR</i>	<i>FECHA</i>	<i>APROBADO POR</i>	<i>FECHA</i>	
<i>COMENTARIOS TECNICOS:</i>				
<i>ACCION PROPUESTA:</i>				
<i>ACCION FINAL:</i>				

dum, Notas o cualquier Documento que contenga las observaciones originales y actividades que permitan una evaluación de los reportes finales de las materias -- primas deberá permitir la reconstrucción del historial de cada materia prima.

3.2 MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO

Como controles de Laboratorio se deberán establecer especificaciones, procedimientos para inspección, protocolos de inspección, así como notificaciones para cada material de acondicionamiento; de igual manera deberán establecerse procedimientos para la recepción, identificación, reanálisis y almacenaje de los mismos (8).

3.2.1 Se deberá establecer el Procedimiento de Recepción, Identificación y Almacenaje de los materiales de acondicionamiento señalando como mínimo:

3.2.1.1 Al recibir una muestra de cada lote de material de acondicionamiento en el Laboratorio Analítico deberá asignarsele un número de control, mismo que en cualquier momento en que así se requiera proporcionará información de dicho lote.

3.2.1.2 Deberá identificarse por medio de una etiqueta la muestra de cada lote de material con los siguientes datos como mínimo:

Nombre del material de Acondicionamiento
Número de lote
Número de Control
Proveedor
Fecha de recepción
Cantidad Recibida
Número de Código

Nombre del Inspector que muestreó
Nombre de la persona que inspeccionó el material
Fecha de Liberación (Aceptación o Rechazo)

3.2.1.3 Deberá anotarse en el Registro de Materiales de Acondicionamiento las identificaciones de las - - muestras de cada lote que se reciban en el Laboratorio Analítico indicando como mínimo:

Nombre del Material

Número de Recepción

Fecha de Recepción

Número de Lote

Número de Control

Proveedor

Nombre del Inspector de muestreó

Nombre de la persona que inspeccionó

Fecha de liberación (Aceptación o Rechazo)

Discrepancias Encontradas

3.2.1.4 Las muestras de cada lote de material deberán almacenarse correctamente durante su inspección, cuidando la Humedad y todas las variables que puedan afectar los resultados de la inspección.

3.2.2 Para el establecimiento de cada Especificación de -- Inspección de Materiales deberá considerarse el tipo de material de acondicionamiento de que se trate, evaluando todos aquellos parámetros que se juzguen como críticos o bien que puedan afectar de alguna manera al producto.

En cada Especificación de Inspección de Materiales - deberá indicarse como mínimo.

3.2.2.1 Nombre del Material y Número de Código

3.2.2.2 Deberán indicarse las inspecciones requeridas marcando las Referencias de Compendios Oficiales o - Las especificaciones propias del Laboratorio.

3.2.2.3 Se deberá establecer el Tipo de Muestreo (Ver Capítulo de Muestreo)

3.2.2.4 Deberá indicarse la fecha de emisión de cada especificación así como la fecha de aprobación actualizándola conforme a la tecnología que aparece en -- los nuevos Compendios Oficiales o a las recientes investigaciones propias del Laboratorio.

3.2.2.5 Deberá indicar el nombre y la firma de la - persona que emite la especificación así como del que aprueba.

3.2.2.6 Se deberán indicar para cada prueba los valores y tolerancias permisibles que deberán reflejar - los requerimientos de los Compendios o los límites - permisibles propios del Laboratorio.

3.2.2.7 Se deberá indicar el Personal calificado que se requiere para cada prueba.

3.2.3 Se deberá establecer como mínimo en cada Procedimiento de Inspección de Materiales de Acondicionamiento:
(14)

Nombre del Material y Número de Código

Tipo de Muestreo (Ver capítulo de muestreo)

Deberá indicar los parámetros a evaluar

Deberá indicar la clasificación de defectos para cada prueba.

Deberá indicar la exacta secuencia del Procedimiento de Inspección.

Deberán indicar los cuidados a seguir.

Deberá indicar la forma de evaluar cada parámetro: gráficas, calculadora, etc.

3.2.4 Protocolos

Para lograr un mayor control sobre la información que se obtiene de los materiales de acondicionamiento; el Laboratorio Analítico deberá establecer los siguientes protocolos como mínimo con los siguientes datos:

3.2.4.1 Protocolos de Muestreo.- Deberá incluir mínimo los siguientes datos:

Quién tiene la autoridad para muestrear los materiales recibidos.

Cantidad muestreada por lote en base a muestreos estadísticos.

Indicar los niveles de Calidad y los límites aceptación de calidad para el muestreo de los materiales, o bien indicar que clase de muestreo se llevará a cabo.

Instrucciones para las etiquetas en análisis que se colocarán a los materiales muestreados.

3.2.4.2 Protocolos de Inspección de Materiales de Acondicionamiento.- Estos deberán incluir como mínimo los siguientes datos:

Nombre del Material y número de lote

Nombre del Proveedor y su número de lote

Deberán indicarse las inspecciones por realizar.

Deberá señalarse un espacio para cálculos y para los resultados de la inspección de cada parámetro -

por evaluar.

Deberá indicarse el nombre del Inspector que realiza la evaluación de Materiales así como el nombre de la persona que supervisa este trabajo.

Deberá indicarse la fecha en que se realiza la Inspección de los Materiales.

Deberá indicarse si los Materiales están Aprobados o Rechazados, así como la fecha en que se emite -- tal juicio.

3.2.4.3 El Laboratorio Analítico deberá usar etiquetas con diferentes rótulos, los cuales manifiesten - el estado en que se encuentran los materiales, estas deberán ser como mínimo:

Etiquetas en "Cuarentena": se colocarán a los materiales recibidos en la planta y que hayan sido muestreados para su Inspección. Deberá indicarse en la - etiqueta como mínimo: Nombre del Material y número - de lote, nombre del Inspector que muestreó fecha de muestreo y número de control.

Etiqueta de "Aprobación" el registro de recepción de materiales indicará el número de etiquetas de "Aprobado" que se elaborarán y colocarán a los materiales que estén conforme a las especificaciones establecidas. Deberá indicarse en la etiqueta como mínimo: fecha de liberación (aprobación), nombre del inspector que coloca la etiqueta. Estas etiquetas deberán de ser colocadas después de verificar el nombre del material, número de lote y número de control; deberá colocarse esta etiqueta encima de la etiqueta - de "Cuarentena".

Etiquetas de "Rechazo": El Registro de materiales in

dicará la cantidad de etiquetas que se deberán de e laborar, las cuales serán colocadas a los materia - les que no cumplan con las especificaciones. Estas etiquetas deberán indicar la fecha de rechazo, nombre de la persona que coloca las etiquetas. - Las etiquetas deberán de ser colocadas después de - verificar el nombre del material, número de lote y número de control; se deberá colocar esta etiqueta encima de la etiqueta de "cuarentena"

3.2.4.4 Protocolos para Notificaciones de Rechazo. - Los materiales, al igual que las materias primas se deberá proceder a notificar los rechazos a los diferentes departamentos involucrados (Figura 8).

3.3 PRODUCTOS EN PROCESO Y PRODUCTO TERMINADO

Como controles de Laboratorio deberán establecerse especi ficaciones, procedimientos analíticos, así como valida - ción de los mismos, protocolos analíticos así como notifi caciones, procedimientos de recepción, identificación y - almacenaje de los graneles de productos en proceso y los productos terminados (1) (44).

3.3.1 Se deberán establecer procedimientos de Recepción - Identificación y Almacenaje de los graneles de Pro - ductos en Proceso así como Producto terminado, indi cando como mínimo en los Registros:

3.3.1.1 En la recepción:

Nombre del Producto

Etapa del Proceso

Número de lote del producto

Número de Control

Cantidad Fabricada

Nombre del Maquilador (Para casos de maquila)

Número de lote del maquilador (Para casos de maquila).

Fecha de Fabricación

Fecha de Muestreo

Nombre de la persona que muestreó

Nombre del Químico responsable del análisis.

Nombre de la persona que supervisa el análisis.

*Fecha de liberación, de Aprobación o Rechazo del - -
granel del producto en proceso y bien, del producto
terminado.*

3.3.1.2 En la Identificación:

Las muestras de los graneles de productos en proceso y producto terminado deberán identificarse con etiquetas que contengan como mínimo los datos siguientes: Nombre del producto, número de Lote, número de Control, nombre de la persona que muestreó, nombre del químico que analizó y fecha de liberación.

*Los graneles de productos en proceso y producto terminado en el área de Fabricación deberán identificarse con etiquetas "En análisis" cuando se hayan -
muestreado con los siguientes datos como mínimo: Nombre del producto, número de lote, nombre de la persona que muestreó y fecha de muestreo.*

3.3.1.3 En el Almacenaje:

*Deberá establecerse un esquema de condiciones de -
almacenaje de las muestras de graneles de producto -
en proceso, así como de producto terminado con objeto de evitar alteraciones o degradaciones debido a malas condiciones de Almacenaje*

Deberá indicarse en el esquema: Temperatura, Humedad, Tipo de Envase, etc., parámetros que deberán - de variar en base a la forma farmacéutica de que - se trate.

- 3.3.2 Se deberán establecer especificaciones a cada forma farmacéutica que se encuentre, tanto a nivel de Granel como Producto Terminado, con objeto de evaluar todos aquellos parámetros que nos indiquen - Concentración, pureza, Identidad e Inocuidad del producto a nivel de Granel y de producto Terminado.*

En cada especificación analítica deberá indicarse como mínimo:

3.3.2.1 Nombre del Producto y Número de Código

3.3.2.2 Etapa del Proceso en que se aplican los análisis.

3.3.2.3 Se deberán señalar los análisis requeridos dependiendo de la forma farmacéutica, indicando las referencias de Compendios Oficiales o las Especificaciones propias del Laboratorio.

Estas especificaciones pueden incluir como mínimo: Pruebas de Potencia

Pruebas de Identidad de los Ingredientes, para detectar posibles contaminantes y degradación de productos.

Dureza, friabilidad y viscosidad

Dimensiones

Determinación de Color

Determinación de Humedad

Determinación de pH

Variación de Peso o Uniformidad de Contenido
Desintegración o Tiempo de Disolución
Defectos Visuales (Defectos en tableteado, grageado, moteado, laminación de tabletas, etc.)
Material extraño o abrasivo presente en pomadas o productos oftálmicos.
Esterilidad
Pirógenos
Toxicidad

Las especificaciones de productos en proceso y producto terminado deberán cumplir los requerimientos rigurosos impuestos a las materias primas. Las - - muestras de formas farmacéuticas deben ser analizadas para asegurar que la pureza, identidad y potencia esten conforme a la calidad deseada del producto. Las especificaciones deberán definir los parámetros físicos y/o químicos a evaluar en el producto a diferentes etapas de fabricación

3.3.2.3 Deberá establecerse el tipo de muestreo - - (Ver capítulo de muestreo)

3.3.2.4 Deberá indicarse la fecha de emisión de cada especificación así como la fecha de actualización - actualizándola conforme a la tecnología que aparece en los nuevos compendios oficiales o a las recientes investigaciones propias del Laboratorio.

3.3.2.5 Deberá indicarse el nombre y firma de la persona que emite la especificación así como del que la aprueba.

3.3.2.6 Deberán indicarse para cada prueba, los va

lores y tolerancias permisibles que deberán reflejar los requerimientos de los compendios o los límites permisibles propios del Laboratorio.

3.3.2.7 Deberá indicarse el personal calificado que se requiere para cada prueba.

3.3.3 Deberán establecerse Procedimientos Analíticos para Productos en Proceso y Producto Terminado, indicando como mínimo:

Nombre del Producto y número de lote.

Número de Procedimiento analítico

Pruebas requeridas-referencias de compendios o requerimientos Oficiales o Especificaciones propias del Laboratorio.

Deberá indicarse la cantidad de muestra requerida para cada prueba.

Deberán indicarse los reactivos necesarios así como su preparación.

Deberá indicarse el Instrumental requerido.

Deberá indicarse el Equipo que se requiere.

Deberán indicarse los requerimientos del Personal-- que se requiere para cada prueba: nivel, experiencia, capacitación o entrenamiento.

Deberá indicarse la descripción exacta de cada prueba o ensayo.

Deberá indicarse la forma de hacer cálculos mediante el uso de gráficas, fórmulas, etc.

Deberán indicarse los límites tolerables para cada prueba.

Deberán indicar los nombres de las personas que emiten y aprueban los Procedimientos Analíticos.

Deberán indicar las Fechas de Emisión y Aprobación de los Procedimientos Analíticos.

El Laboratorio de Control de Calidad deberá asegurarse que con estos Procedimientos Analíticos se evalúe la Pureza, Identidad, Concentración, Inocuidad con el debido cumplimiento de las especificaciones de calidad preestablecidas para que puedan ser liberados los Medicamentos para su Venta.

Deberán establecerse Métodos específicos y exactos para cada forma farmacéutica.

Los procedimientos Analíticos para evaluar la Identidad, Pureza y Concentración de cada ingrediente activo deben ser específicos, excluyendo interferencias como reactivos, contaminantes o productos de degradación. Los contaminantes incluyen los solventes, impurezas orgánicas, metales pesados, excipientes, formas isómeras, etc.

- 3.3.4 Cada Procedimiento Analítico deberá Validarse, por medio de la evaluación de parámetros estadísticos que indiquen la Exactitud, Precisión, Especificidad, Linearidad, Sesgo, Susceptividad, Límite de Detección (Sensibilidad) del Procedimiento analítico que se está evaluando (9)

Deberán evaluarse los siguientes parámetros estadísticos: (9).

Exactitud.- Concordancia entre un valor determinado experimentalmente y un valor de referencia.

Precisión.- Grado de concordancia de mediciones repetidas de una misma propiedad, derivado de la desviación estándar estimada de una serie de mediciones y expresada en términos de repetición y/o reproducibilidad.

Repetición.- Precisión de un Procedimiento expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes, desarrolladas por un mismo analista usando el mismo aparato y la misma técnica.

Reproducibilidad.- Precisión de un método expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones desarrolladas en diferentes Laboratorios usando distintos analistas y equipo.

Sensitividad.- Relación entre la pendiente de una curva de calibración y la variabilidad de los puntos experimentales

Especificidad.- Grado en que la medición se debe solo a la sustancia por determinar y no a otras sustancias que puedan estar presentes en el material por analizar.

Especificidad en la estabilidad.- Tipo de especificidad en el cual las 'otras sustancias' son aquellas que pueden producirse durante el período de almacenamiento del material en condiciones normales o específicas de temperatura, luz, etc.

Linealidad.- Medición del grado en el que una curva de calibración se aproxima a una línea recta o del grado en el que la sensibilidad es constante.

Sesgo.- Error constante o sistemático en oposición al error debido al azar (exactitud)

Sensibilidad (Límite de detección).- Menor cantidad detectable del compuesto por analizar.

Con objeto de evaluar cada parámetro estadístico en la Validación de un Método Analítico puede darse seguimiento a

Exactitud.- Analizar cuando menos 6 muestras equivalentes al material para el cual se está desarrollando el método, utilizando placebos en su preparación y que simulen niveles de 85, 100 y 115% de la cantidad etiquetada. Si se demuestra estadísticamente que el método no tiene sesgo, se podrá juzgar como exacto. En otros casos, pueden efectuarse pruebas repetidas para establecer la magnitud del sesgo, el cual podrá ser empleado como un factor de corrección o bien, eliminado.

Linealidad.- Cuando un método es confiable para una curva de calibración, la linealidad de esta curva debe ser establecida por análisis triplicados de muestras de referencias cuyas concentraciones usualmente correspondan al 85, 100 y 115% del valor esperado.

Para métodos en los que no se ha establecido el valor esperado, el rango deberá ser más extenso. La curva de Calibración elaborada resultante con los datos obtenidos, se presentará junto con el cálculo para obtener la recta de regresión. Cuando se demuestre mediante una prueba estadística que la respuesta determinada va de acuerdo con la respuesta esperada o con la desviación con respecto a la linealidad no afecta los resultados en la región normal del análisis por más de $\pm 1\%$, el método puede considerarse lineal y en ese caso podrá usarse un solo nivel de concentración para estándar de referencia en cada análisis, el cual deberá estar preferentemente en el nivel esperado (generalmente el 100% de lo etiquetado). En caso contra

rio, se tendrá que establecer una curva de calibración para el método.

Especificidad.- Cuando se desee que el método desarrollado indique identidad, deberá demostrarse la especificidad del mismo, analizando los placebos adicionados intencionalmente de uno o más sustancias, las cuales se puede esperar que estén presentes debido a contaminaciones cruzadas durante la fabricación del producto. La cantidad de estas sustancias será equivalente a la cantidad de la sustancia de interés por analizar. Cuando no hay ningún efecto en los resultados por la adición, el método se considera específico. Si existe algún efecto en los resultados, éste deberá reportarse junto con el nombre de la sustancia involucrada.

Sensitividad.- Es encontrada mediante la evaluación de la linealidad puesto que la curva obtenida es una medida directa de sensibilidad. Cuando no se ha evaluado la linealidad, entonces tendremos que determinar por separado la respuesta por unidad de la sustancia por analizar. Los métodos que dan una curva de respuesta manejable para la región de interés se considerarán sensitivos, si no, el método deberá ser modificado.

Precisión.- Se establece como una medida de la repetición en todos los casos y de la reproducibilidad cuando sea conveniente. Como regla general, se puede decir que la reproducibilidad debe ser 1.5 veces la repetición expresada en Términos de desviación estándar. La precisión se determinará por una cantidad de no menos de 6 análisis repetidos. Si uno o más de los puntos es rechazado por estar más allá de los límites. Todos los puntos deberán ser registrados en la Validación del Método. La ocurrencia de más de un punto

fuera de límites sugiere que el método necesita de revisión. Si la precisión (repetición) es menor 1.5% que la desviación estandar relativa para un método, se puede considerar que el método es preciso.

Sensibilidad. - Puede ser determinada como la cantidad o la concentración de substancia por analizar que de una señal de referencia del rango de "ruido" para el método. En algunas ocasiones, la sensibilidad puede describirse en términos de intervalo de confianza.

Comparación de Métodos. - Cuando se propone un nuevo método para reemplazar el método analítico establecido, se puede seguir el procedimiento siguiente: comparar la precisión, exactitud, etc., estimados de acuerdo a lo anteriormente expuesto. El método propuesto no necesariamente debe ser idéntico estadísticamente al método establecido, sino que puede hacerse un juicio de qué tan apropiado es el método propuesto para continuar obteniendo los resultados que se obtenían en el método establecido, sobre todo, cuando se trata de métodos para estudios de estabilidad. Esto puede llevarse a cabo utilizando ambos métodos durante un determinado tiempo y comparando los resultados obtenidos.

Un formato para reportar un método analítico debe incluir un resumen de los experimentos realizados para la validación con tablas que muestren los resultados y las pruebas estadísticas con una copia del método evaluado. Datos originales normales tales como gráficas o espectros deberán incluirse para ilustrar los puntos que están reportando.

El formato deberá incluir como mínimo lo siguiente:

Introducción

Resumen

Resultados y Discusión

Conclusión

Tablas

Gráficas, espectros, etc.

Métodos

Bibliografía.

3.3.5 PROTOCOLOS

Para tener un mayor control sobre la información que se va obteniendo en los productos en proceso y producto terminado, se deberán establecer protocolos y notificaciones.

El laboratorio analítico deberá establecer protocolos con los siguientes datos como mínimo:

3.3.5.1 Protocolos de Muestreo: Este deberá incluir como mínimo:

Quién tiene la autoridad para muestrear el producto en proceso y terminado.

Cantidad a ser muestreada por lote en base al método seleccionado y a la forma farmacéutica.

Instrucciones para las etiquetas en análisis que se colocarán a los Productos en Proceso y Producto terminado que se hayan muestreado.

3.3.5.2 Protocolos de Análisis: éstos deberán incluir como mínimo: (8)

Nombre del producto y número de lote

Fechas de Fabricación y de análisis

Pruebas por realizar al Producto en Proceso y Producto terminado.

Límites tolerables para cada prueba por realizar en Producto Terminado y en Proceso.

Deberá indicar un espacio para efectuar cálculos, observaciones, etc., para cada prueba.

Deberá indicar un espacio para los resultados analíticos.

Deberá indicar el nombre de la persona y fecha en que realiza el análisis de cada prueba.

Deberá indicarse el nombre de la persona y la fecha en que se supervise el análisis.

Deberán indicarse los juicios: dentro de límite o fuera de límites para cada prueba que se efectue al producto en proceso y producto terminado.

Deberán existir notificaciones de Liberación para Venta con los siguientes datos como mínimo:

Nombre del Producto, número de lote y forma Farmacéutica.

Indicar que el producto queda liberado para Venta por cumplir con los Estándares de Calidad.

Fecha de Liberación de Aprobación.

Nombre de la persona que emite tal juicio.

Deberá indicarse a que Departamentos se le entregará copia de esta notificación.

Deberá elaborarse un Protocolo de Liberación de Aprobado donde se indique:

Nombre del producto, número de lote y forma farmacéutica.

Indicar la liberación del producto para la siguiente etapa de fabricación o acondicionamiento por cumplir con los estándares de calidad.

Nombre de la persona y fecha en que se emite el juicio de liberación de aprobado.

Deberá indicarse a que Departamentos se les entregará copia de este Protocolo.

Deberá elaborarse un certificado analítico individual para cada lote de cada forma farmacéutica, el cual - deberá indicar:

Nombre del producto, número de lote y forma farmacéutica.

Cantidad Fabricada

Fechas de Fabricación y de Caducidad.

Indicar las pruebas analíticas efectuadas con sus especificaciones y resultados.

El nombre de la persona y fecha de cuando se realizaron las pruebas analíticas.

El nombre y la fecha de cuando se supervisaron las pruebas analíticas.

El nombre de la persona responsable del Laboratorio Analítico y fecha en que emite y da como satisfactorio tal Documento.

Notificaciones de Rechazo:- Este documento deberá -- elaborarse si en un lote de producto en proceso o -- terminado se encuentra en los análisis una discrepancia.

Deberá asignarse el próximo número secuencial que se lleva en el registro de rechazos y registrarlo en el mismo, con los siguientes datos como mínimo:

Nombre del Producto

Número de Lote

Número de Código del Producto

Número de Control

Etapa de Fabricación

Cantidad por Rechazar

Nombre del Maquilador (Si aplicá)
Número de Lote del Maquilador (Si aplica)
Fecha de la Notificación de Rechazo

El responsable del Laboratorio Analítico deberá revisar los datos en que se basa esta notificación de rechazo y firmar si la considera apropiada. Por otro lado, deberá discutir este rechazo con el Responsable de Producción con objeto de dar una decisión final de común acuerdo.

En la notificación deberán llenarse los espacios correspondientes a Acción propuesta y Acción Final (Figura 8)

El Responsable del Laboratorio Analítico deberá firmar la notificación y distribuir copias a Departamentos involucrados.

Los cuñetes o envases que contengan al producto se identificarán con etiquetas de Rechazo.

Si un lote es reprocesado se deberá establecer un Procedimiento de Reproceso y ser aprobado por los responsables de Control de Calidad y Producción.

El original de las Notificaciones de Rechazo será archivado en el Laboratorio Analítico.

4.- ALMACEN Y RETENCION

DE

EXPEDIENTES

Como control de Laboratorio deberá establecerse como mínimo: Los expedientes de retención deberán almacenarse completos, - asegurándose que contengan todas las pruebas de Laboratorio - efectuadas incluyendo las fechas y firmas de las personas que las realizaron, así como toda la información relacionada con la fabricación y controles del Laboratorio de cada lote de medicamentos (16).

Estos expedientes deberán ser retenidos por lo menos dos años después de la distribución completa del Medicamentos o un año después de la fecha de expiración (44).

Deberá almacenarse una copia de la especificación con los resultados de cada prueba, las firmas de los químicos analistas responsables de cada prueba y las de los supervisores que checan los resultados analíticos; gráficas de aparatos y otros datos analíticos necesarios (44).

Solo así deberán ser almacenados como expedientes permanentes en el Laboratorio junto con los Expedientes de Producción de cada lote de Medicamentos.

El laboratorio Analítico deberá tener controles que eviten - la duplicación de la documentación así como evitar el almacenamiento de los mismos.

Por otro lado, deberá asegurarse que solo se almacenará Documentación que refleje el seguimiento de las especificaciones para Materias Primas, Material de acondicionamiento, productos en proceso y producto terminado.

Si el Laboratorio Analítico no lleva a cabo esta Metodología para la aprobación de productos en cada etapa de fabricación - o acondicionamiento, entonces deberá indicar la exacta secuen

cia que sigue para corroborar la conformidad del Medicamento.

Dicha información deberá ser retenida y almacenada teniendo como una alternativa más las libretas de Registros del Laboratorio Analítico, indicando en forma consecutiva todas las actividades analíticas que se desarrollan dentro del Laboratorio.

Las libretas de Registros del Laboratorio Analítico que son retenidas y almacenadas deberán cumplir con lo siguientes:

Debe ser almacenada el tiempo que establezca el Responsable -- del Laboratorio de Control de Calidad.

Deberán estar sus páginas con numeración consecutiva.

Deberá contener todos los datos, ensayos y resultados de pruebas.

Deberán indicarse en las correcciones de datos, la persona, fecha y razón por la cual se hizo la corrección:

Los expedientes que contengan las pruebas deberán incluir:

Nombre del Producto, Materia Prima o Material.

Número de lote y número de control.

Nombre de la persona que muestreó

Incluir todos los métodos de Análisis (Indicando la Referencia Oficial o Los métodos Estándares del Laboratorio).

Incluir todos los datos tales como pesos, lecturas de buretas, volúmenes, diluciones, identificando con su referenciada Procedimiento de Prueba.

Todos los datos deberán tener sus unidades de medida.

Los cálculos deberán mostrar sus unidades de medida.

Indicar los límites o tolerancias permisibles.

Indicar si los resultados obtenidos están conforme a las especificaciones preestablecidas.

Fecha y firma de la persona que elabora la prueba y de la persona que verifica los resultados.

Firma y Fecha en que el Supervisor del Laboratorio aprueba o rechaza el Material o Producto y Las recomendaciones que dá- (propuesta técnica).

El Laboratorio Analítico deberá mantener Expedientes Secuenciales Permanentes de todos los materiales de acondicionamiento, - materias primas y productos en proceso y producto terminado verificados dentro del Departamento de Control de Calidad.

Estos consecutivos deberán estar siempre disponibles e indicar el estado que guarda el material.

Inherente a la operación de Control de Calidad y a cualquier - Auditoría de Control de Calidad o Sistema de Inspección es la capacidad y autoridad para mantener los componentes o cualquier producto en el área de "Cuarentena" en cualquier etapa del Proceso.

Esto solo se deberá hacer con objeto de confirmar que el producto cumpla con las especificaciones.

Los siguientes lineamientos son aplicables a materiales rechazados por cualquier razón durante la fabricación:

El lote entero deberá aislarse inmediatamente en área definida "Cuarentena"

Cada envase que contenga el lote del producto en el área - de "Cuarentena" deberá etiquetarse para indicar su estado.

Se deberá notificar el Rechazo de los materiales de acondicionamiento, materias primas, productos en proceso y producto terminado a los Departamentos involucrados.

Toda la información pertinente deberá retenerse en un expediente central de Datos, el cual deberá contener como mínimo:

Número de rechazo asignado al material, este generalmente seguirá un sistema secuencial con un número de rechazo para cada nuevo lote encontrado como defectuoso.

Nombre del producto o su número de material rechazado.

Fecha en que se hizo el rechazo.

Origen del Material Rechazado (Proveedor, Departamento que lo fabricó)

Personas que se enteran del Rechazo y Responsables de la Acción Correctiva.

Razón o razones para rechazar los materiales y/o referencias de los datos de Control de Calidad.

Método satisfactorio para sacar el Material del área de "Cuarentena" (Regresar al Proveedor, Destruir, Reprocesar).

Fecha en que se sacó el material del Area de "Cuarentena" con la firma autorizada.

Deberá efectuarse una investigación completa de las causas de cada rechazo para que este procedimiento no tenga valor mínimo.

La Documentación deberá ser apropiadamente almacenada, de tal forma que permita la reconstrucción inmediata y evaluación de los reportes analíticos en la Historia de los productos, teniendo rápido acceso a los datos y verificando la integridad de los resultados analíticos.

Todos los datos, documentos y demás información como Protocolo

Los, Reportes y Notificaciones generadas durante y como resultado de los análisis de medicamentos deberán ser almacenados y retenidos en un archivo durante un tiempo específico determinado por el Responsable de Control de Calidad.

El objetivo de tener expedientes correctos deberá estar siempre enfocado a:

Ayudar a la reconstrucción precisa del Procedimiento total: todos los pasos, todos los materiales y todos los resultados. Esta reconstrucción es especialmente importante para aquellas situaciones donde solo una persona que no intervino en todas las etapas analíticas, logra tener la Historia de dichos análisis fácilmente.

Tener expedientes adecuados puesto que es parte esencial y reflejo de un trabajo en equipo del Laboratorio.

De igual manera, deberá almacenarse y retenerse la Documentación del Personal que labora en el Laboratorio Analítico.

En forma general, para tener los expedientes correctamente, deberá considerarse lo siguiente:

Con un apropiado almacenamiento de expedientes la disponibilidad de la Documentación es más accesible, lo cual implica el resolver con mayor facilidad cualquier problema que se presente relacionado con dichos expedientes.

Expedientes adecuados deben proveer información precisa para la aceptación o rechazo de datos analíticos.

Expedientes adecuados permiten a cualquier persona monitorear y revisar procedimientos en cualquier tiempo futuro,-

proporcionan asistencia al Responsable del Laboratorio de Control de Calidad y aseguran un control correcto sobre los medicamentos.

Deberá evitarse (8):

Retener Documentación no real

Duplicar Documentación (Con diferentes anotaciones en cada una de ellas.)

Tener personal en el Laboratorio Analítico que desconozca la existencia o naturaleza de las especificaciones, calibración, mantenimiento, especificaciones y procedimientos analíticos, así como donde se localizan, qué son y como localizar los expedientes almacenados.

Almacenar la Documentación Incompleta:

Falta de firmas:

"Desarrollada por ..."

"Revisada por ..."

Expedientes incompletos:

"Fechas faltantes"

"Horas faltantes"

"Espectros faltantes"

"Número de lote faltante"

"Cualquier otro espacio en blanco"

Corrección de datos inadecuada.

Datos fuera de especificaciones

Plan de muestreo Incorrecto

Información incorrecta:

Fecha

Cálculos erróneos

Transposición de números
etc.

Usar lápices para las anotaciones en la Documentación

Borrar datos.

Tener duplicados, no exactamente iguales a los originales.

Para evitar almacenar expedientes inadecuados, deberá considerarse (8):

Verificar que estén completos.

Verificar que la información sea legible

Verificar que las fechas sean correctas.

5.-

M. U. E. S. T. R. E. O

5.1 PLANES DE MUESTREO

5.2 MUESTREO E INSPECCIONES PREVIAS

5.2.1 Materias primas

5.2.2 Materiales de Acondicionamiento

5.2.3 Productos en Proceso

5.2.4 Producto Terminado

5.3 MUESTRAS DE RETENCION

El muestreo con sus múltiples sistemas es una arma técnica de la cual se vale el Laboratorio analítico para emitir juicios de rechazo o aprobación de medicamentos (36).

El Control de Calidad de materias primas, materiales de acondicionamiento, productos en proceso y producto terminado exigen por su naturaleza y cantidades que se manejan, sistemas estadísticos que permitan evaluarlos adecuadamente, de forma tal que el medicamento que consume el usuario cumpla con la función a la que fue destinado (36).

El Laboratorio Analítico deberá obtener estadísticamente una muestra confiable y representativa del lote, para evaluar las características de calidad.

5.1 PLANES DE MUESTREO

5.1.1 Para un muestreo estadístico se requiere de un Plan de Muestreo estadístico, actualmente existen diferentes planes de muestreo como son: (14)

Tablas de Dodge-Romig

Military Standard 105D (MIL-STD-105-D)

Planes de Secuencia Regular

Tablas de Muestreo Columbia

Las tablas más utilizadas en la Industria Farmacéutica y requeridas por diversas Dependencias Gubernamentales son las MIL-STD-105-D, la cual maneja un plan de muestreo estadístico por atributos.

Sin embargo, el Laboratorio Analítico podrá utilizar en forma anexa a las MIL-STD-105-D, otros planes de muestreo.

5.1.2 Para utilizar las MIL-STD-105-D en materias primas, materiales de acondicionamiento, productos en proce

so y productos terminados deberá considerarse:

Tamaño del Lote.

Valor límite de unidades defectuosas a encontrar en la muestra que decide el rechazo del lote cuando se sobrepasa.

Número de unidades que se inspeccionarán.

Nivel Aceptable de Calidad (AQL).

5.1.2.1 El Responsable del Laboratorio Analítico para establecer el número de unidades por inspeccionar deberá considerar como mínimo lo siguiente:

El muestreo estadístico por atributos se sujeta a tres grados de severidad: Normal (II), Severa (III) y Reducida (I).

INSPECCION NORMAL.- Deberá usarse al inicio de toda inspección y continuarla si la calidad del producto es consistente al nivel de calidad especificado. Si la calidad desmejora se deberá cambiar a una Inspección Severa con el mismo nivel de calidad (AQL) especificado en la Inspección Normal.

Si la calidad mejora podrá cambiarse a una Inspección Reducida con el mismo nivel de calidad (AQL) especificado en una Inspección Normal.

INSPECCION SEVERA.- Deberá usarse el mismo nivel de calidad que para una Inspección Normal, para el criterio de aceptación, se reduce el número de aceptación.

Si la calidad del producto mejora, se puede reinstalar la Inspección Normal con el mismo nivel de calidad (AQL) especificado.

INSPECCION REDUCIDA.- Deberá usarse el mismo nivel de calidad que para una Inspección Normal, Debido a que el tamaño de muestra es menor, deberá considerarse los requisitos siguientes:

Es necesario conocer la historia de la calidad del -- producto.

Durante la Inspección Reducida, si se nota que la calidad disminuye, deberá reinstalarse de inmediato a -- la Inspección Normal.

Los niveles de Inspección Normal, severa y reducida - deberán usarse para inspecciones de tipo no destructivo.

Los otros cuatro niveles especiales (S-1, S-2, S-3 y S-4), por el tamaño de muestra que es pequeña, debe -- rán aplicarse a pruebas de tipo destructivas o para -- ensayos costosos (36).

5.1.2.2 El Responsable del Laboratorio Analítico, pa -- ra elegir el nivel de Inspección que utilizará para -- determinar el número de unidades por inspeccionar así como el AQL de las materias primas, material de acondicionamiento, producto en proceso y producto terminado, deberá considerar lo siguiente(14):

El riesgo del proveedor, consumidor y las diferen -- cias encontradas en los diferentes niveles de ins -- pección.

El conocimiento del proceso de producción.

Conocimiento de la capacidad de proceso e historia -- de la calidad.

Complejidad de los productos fabricados.

Importancia y costo del exámen o pruebas (costosas, destructivas).

Importancia de las características de calidad que evalúan, ya sean defectos críticos, mayores o menores.

5.1.2.3 El Responsable del Laboratorio Analítico deberá establecer el valor límite de unidades defectuas por cada 100 unidades (AQL) en la muestra que de
cide el rechazo del lote cuando se sobrepasa:

Podrá considerarse como satisfactorio un valor de 2.5%.

Podrá elegirse un valor de AQL en base a los defec
tos mayores, menores o totales. Valores de AQL - -
iguales o menores a 2.5% podrán elegirse, con la -
finalidad de obtener lotes con la calidad requerida.

5.1.2.4 El Responsable del Laboratorio Analítico deberá elegir la forma de muestreo; siendo ésta: senci
lla, doble o múltiple; para determinar el número de
unidades por inspeccionar, teniendo previamente el -
nivel de inspección y el valor de AQL.

Deberá considerarse que la cantidad de muestra aumen
ta de un muestreo sencillo a un múltiple (cantidad -
de inspección que se requiere). Y que el fn princi
pal de la inspección es obtener información para so
tener una decisión estadística con relación a la dis
posición del lote.

Por otro lado, deberá considerarse:

Propiedad del Plan de muestreo.

Facilidades para la aplicación del plan.

Protección que proporciona.

Costo de la Inspección.

5.2 MUESTREO E INSPECCIONES PREVIAS

El Responsable del Laboratorio Analítico deberá establecer procedimientos que aseguren que todas las materias primas y materiales de acondicionamiento recibidas en la planta - sean físicamente aceptables y sean muestradas al igual que cada forma farmacéutica que se trabaje en la Compañía de - acuerdo a planes de muestreo estadístico.

5.2.1 MATERIAS PRIMAS

5.2.1.1 Cada recepción de materia prima deberá ser - cuidadosamente inspeccionada en cuanto a apariencia - física, la cual deberá ser satisfactoria para proceder a su muestreo. Evitando muestrear todos aquellos envases que presenten signos de alteración en su integridad, por ejemplo: rotos, sucios, infestaciones por roedores y/o insectos, contaminación extraña, humedad, violación o falta de sellos.

5.2.1.2 Se deberá contar con todos los utensilios necesarios para efectuar el muestreo de materias primas y deberán asearse adecuadamente, siguiendo una metodología explicada por escrito.

5.2.1.3 Las materias primas estériles deberán ser - muestradas bajo condiciones de esterilidad, debiéndose usar equipos estériles y técnicas debidamente - validas y explicadas por escrito.

5.2.1.4 En casos de sustancias controladas, antes - del muestreo deberá cumplirse con los requerimientos que especifican las dependencias gubernamentales:

Previo al muestreo, deberá solicitarse un permiso - a la dependencia gubernamental encargada de la salud, para que un Interventor efectue los descargos -

de la materia prima en el Inventario de la misma. --
Donde anotará la cantidad requerida para el muestreo

5.2.1.5 Durante la toma de muestras, Los recipientes deberán ser manipulados con un procedimiento tal, que se evite cualquier riesgo de contaminación.

5.2.1.6 El personal que efectúe el muestreo de materias primas deberá usar el equipo de protección adecuado.

5.2.1.7 Deberán examinarse todos los recipientes de cada lote de materia prima, verificando:

Nombre de la materia prima. grado y potencia.

Nombre del Proveedor

Número de lote del proveedor o Fecha de manufactura.

Número de código de la materia prima asignado por la Compañía, así como número de lote.

5.2.1.8 Deberán compararse los datos de la etiqueta de los recipientes contra las órdenes de compra y el libro de códigos de materias primas. Deberá darse -- aviso al Supervisor de Control de Calidad para girar instrucciones pertinentes en caso de que dichos datos no concuerden.

5.2.1.9 Deberá seleccionarse al azar el número de recipientes por muestrear y proceder a limpiarlos para eliminar material extraño antes de introducirlos al área de muestreo.

5.2.1.10 Deberán trasladarse todos los recipientes - que serán muestreados al Area de Muestreo e Inspección -

ción. Solo deberá estar un lote en esta área, al momento del muestreo.

5.2.1.11 Deberán prepararse todos los recipientes - que serán inspeccionados y muestreados permaneciendo todos los recipientes cerrados a excepción del - que se va a inspeccionar y muestrear.

Deberá procederse con cada recipiente por muestrear - en forma secuencial y no al mismo tiempo:

Quitar la tapa del recipiente y colocarla sobre - una superficie limpia para evitar la contaminación cruzada.

5.2.1.12 Deberá inspeccionarse la materia prima considerando las siguientes características físicas, - donde aplica: Decoloración, olor extraño, infestación de roedores y/o insectos, contaminación extraña gránulos no característicos, etc.

5.2.1.13 Deberá considerarse el tipo de materia prima para seleccionar la herramienta y procedimiento - de muestreo.

Con la herramienta y procedimiento seleccionado deberá colectarse la cantidad de muestra establecida a partir del número de recipientes requeridos a fin de obtener muestras individuales y muestra compuesta; - las cuales deberán ser adecuadas para proporcionar - muestras para los análisis requeridos, así como para muestras de retención.

5.2.1.14 Posterior al muestreo deberá cerrarse y asegurarse cada recipiente. El seguro de todos los reci -

ipientes podrá ser colocado cuando se tengan todas -- las muestras del lote.

5.2.1.15 Deberán colocarse etiquetas de "En análisis" a las muestras de Control de Calidad.

5.2.1.16 Deberá hacerse una muestra compuesta por - combinación aproximada de cantidades iguales de las - muestras colectadas de cada recipiente muestreado, es ta mezcla deberá homogenizarse.

5.2.1.17 La muestra compuesta deberá subdividirse en frascos ámbar etiquetados con la siguiente informa - ción:

Nombre de la materia prima, grado y potencia.

Número de código de la Compañía.

Número de lote.

Fecha de Recepción/Fecha de muestreo.

Asignar letras u otra anotación a los recipientes - muestreados.

Nombre y firma de la persona que muestrea.

5.2.1.18 Al término del muestreo deberá colocarse al lote muestreado la etiqueta de "Cuarentena" y trasla darlos al área del mismo nombre.

Por otro lado deberán establecerse procedimientos de muestreo - para la colección de muestras de agua destilada, desionizada, - etc., necesaria para la fabricación de productos. Deberá esta - blecerse lo siguiente como mínimo:

Forma de muestreo.

Cantidad por muestrear.

Utensilios para el muestreo.

Las muestras de agua para el Laboratorio Analítico deberán llevar la siguiente información:

Tipo de agua (Descripción)

Número de lote.

Tomas o recipientes muestreados.

Nombre de la persona que muestrea.

Fecha de muestreo.

Los recipientes de agua muestreados deberán identificarse con la siguiente información:

Descripción.

Número de lote

Número de recipientes muestreados.

Rótulo "En análisis"

Nombre de la persona que muestrea

Fecha de muestreo.

5.2.2 MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO ,

5.2.2.1 Cada recepción de materiales de acondicionamiento deberá inspeccionarse previo al muestreo, la apariencia física debe ser satisfactoria (Libre de humedad, no estar rotos, sucios, etc.)

5.2.2.2 El personal que realice el muestreo de los materiales de acondicionamiento deberá usar el equipo de seguridad adecuado.

5.2.2.3 Deberán verificarse todos los recipientes - de cada lote que contengan al material de acondicionamiento:

Nombre del material

Número de lote del proveedor

Número de Código

Número de lote

5.2.2.4 Deberán compararse los datos de la identificación de los recipientes que contengan a los materiales de acondicionamiento contra las órdenes de compra y el libro de códigos de materiales, dándose aviso al Supervisor de Control de Calidad para girar instrucciones en casos de que no concuerde dicha información.

Deberá verificarse la cantidad recibida.

5.2.2.5 Deberán seleccionarse al azar los recipientes que contengan los materiales de acondicionamiento para el muestreo estadístico.

5.2.2.6 Deberá establecerse el plan de muestreo para cada material de acondicionamiento, el tipo de inspección y el nivel de calidad.

5.2.2.7 Deberá hacerse el muestreo por lotes, con objeto de evitar mezclas de materiales.

5.2.2.8 Deberá coleccionarse la cantidad de muestra establecida para proceder a la inspección.

5.2.2.9 Posterior al muestreo deberá cerrarse cada recipiente muestreado.

5.2.2.10 Deberá colocarse al envase que contiene la muestra, una etiqueta de "Muestras para inspección" al término del muestreo. La etiqueta deberá contener la siguiente información:

Nombre del material de acondicionamiento.

Número de código.

Número de lote.

Asignar letras u otra anotación a los recipientes muestreados.

Nombre de la persona que muestrea.

5.2.2.11 Deberán colocarse etiquetas de "Cuarentena" a los recipientes muestreados y colocarlos en el área del mismo nombre. La Etiqueta deberá contener la siguiente información:

Nombre del material

Número de código

Número de lote

Asignar letra u otra anotación a los recipientes muestreados.

Nombre de la persona que muestrea

5.2.3 PRODUCTOS EN PROCESO

5.2.3.1 Durante la manufactura de los medicamentos es necesario evaluarlos a nivel de granel con objeto de confirmar la calidad deseada.

Dependiendo de la forma farmacéutica deberán implementarse procedimientos que contengan:

Formas de muestreo.

Utensilios necesarios para el muestreo.

Plan de muestreo.

Nivel de calidad.

Valor límite aceptable de calidad.

5.2.3.2 Al coleccionar las muestras que se requieren para los análisis e inspección deberá coleccionarse una cantidad adicional que servirá como muestra de retención.

5.2.3.3 La etiqueta de la muestra para el Laboratorio analítico deberá llevar la siguiente información

Nombre del Producto.
Número de Lote.
Fecha de muestreo.
Nombre de la persona que muestreo.

5.2.3.4 *La etiqueta del granel muestreado deberá -
llevar la siguiente información:*

Rótulo "Producto en análisis"
Nombre del producto.
Número de lote.
Orden de producción
Fecha de muestreo.
Nombre de la persona que muestreó.

*El granel deberá estar una vez muestreado, en una á-
rea de "Cuarentena" hasta que sean liberados por el
Laboratorio Analítico.*

5.2.3.5 *La muestra acumulada deberá estar almacena-
da e identificada para análisis en el Laboratorio -
Analítico así como la muestra de retención.*

5.2.3.6 *El personal que muestrea deberá usar el e--
quipo de seguridad adecuado.*

5.2.4 **PRODUCTO TERMINADO**

5.2.4.1 *Consideraciones en el muestreo:*

Plan de muestreo
Nivel de Calidad
Valor límite de calidad
Forma de muestreo
Utensilios necesarios para el muestreo.

5.2.4.2 *Las muestras de producto terminado colectio*

nadas podrán tomarse después del proceso de dosificación (llenados, etc.) o en la línea durante el acondicionamiento.

5.2.4.3 Deberán tomarse muestras por días de dosificación o acondicionamiento, y proporcionarse de esta forma al Laboratorio Analítico para los análisis correspondientes.

5.2.4.4 Las muestras de producto terminado deberán identificarse como mínimo con lo siguiente:

Nombre del producto

Número de lote

Fecha de llenado

Fecha de acondicionamiento

Número de la Orden de acondicionamiento

Nombre y firma de la persona que muestree

5.2.4.5 Deberán acumularse las muestras en un recipiente adecuado que deberá estar identificado apropiadamente para los análisis correspondientes y para la muestra de retención.

5.2.4.6 El producto terminado deberá identificarse con una etiqueta de "Cuarentena" con la siguiente información:

Nombre del producto

Número de lote

Orden de acondicionamiento

Fecha de dosificación

Fecha de muestreo

Nombre de la persona que muestree

5.3 MUESTRAS DE RETENCION

El Laboratorio Analítico deberá contar con procedimientos que indiquen la cantidad, condiciones y tiempo de almacenaje, además de registros de las muestras de retención de materias primas, productos en proceso y producto terminado.

5.3.1 CANTIDAD

5.3.1.1 Una cantidad apropiada deberá conservarse - como muestra de retención a nivel de materia prima, material de acondicionamiento, producto en proceso y producto terminado, este último, deberá retenerse tal y como se tiene al producto para venta.

5.3.1.2 Dicha cantidad deberá ser no menos que 2 veces la cantidad requerida para todas las pruebas.

5.3.1.3 Para establecer la cantidad deberán considerarse además, las muestras necesarias para efectuar estudios de estabilidad, pruebas confirmatorias de dependencias gubernamentales, quejas de clientes, - etc.

5.3.1.4 Sin embargo, la cantidad deberá ser la mínima necesaria, considerando los puntos antes mencionados.

5.3.2 CONDICIONES DE ALMACENAJE

5.3.2.1 En general, todas las muestras deben ser almacenadas bajo las condiciones de almacenaje adecuadas para materias primas, materiales, productos en proceso y producto terminado, de tal manera que no se afecte su pureza, concentración e inocuidad, en los productos donde aplique.

5.3.2.2 Las condiciones de almacenaje deben ser las mismas que se indican en los marbetes de los productos, esto aplica a productos en proceso y producto terminado, en caso de materias primas se almacenarán de acuerdo a lo que se indica en los Compendios Oficiales, por ejemplo:

Temperatura ambiente.- Deberá ser una área que -- mantenga las condiciones ambientales estacionales (no mayor de 25°C) para productos en proceso, producto terminado, materias primas y materiales de acondicionamiento que no requieran precauciones especiales.

Áreas Controladas.- Deberá ser una área en la cual la temperatura deberá ser mantenida entre 10 a 20 °C para el almacén de muestras de materias primas, productos en proceso y producto terminado con temperatura controlada.

Áreas de Refrigeración.- Deberá ser una área en la cual la temperatura se mantenga entre 2-8°C para materias primas, productos en proceso y producto terminado que requieran condiciones de refrigeración.

Áreas controladas.- Deberá existir una área con condiciones de temperatura, humedad, protección de la luz, etc., controladas, para las materias primas, productos en proceso y producto terminado que lo requieran. Estas áreas podrán utilizarse para sustancias controladas por Dependencias Gubernamentales, debiendo existir en este caso un sistema de alarma.

5.3.3 TIEMPO DE RETENCIÓN

Las muestras de retención deberán almacenarse por -

un intervalo de tiempo, debiéndose considerar lo siguiente:

5.3.3.1 Las materias primas deberán almacenarse como mínimo 6 años.

5.3.3.2 El tiempo de retención de los productos en proceso dependerá de la fecha en que se termine de acondicionar el granel.

5.3.3.3 Los productos terminados deberán retenerse por lo menos dos años después de la distribución total del último producto del lote o un año después de la fecha de expiración, o el período que sea más largo.

6.- SUSTANCIAS DE REFERENCIA

SOLUCIONES Y REACTIVOS

6.1 FUENTES DE ADQUISICION

6.2 REGISTRO, PREPARACION Y REANALISIS

6.3 ALMACENAJE

El establecer medidas de control adecuadas es de vital importancia en el Laboratorio Analítico, con el objeto de emplear Procedimientos Analíticos precisos, exactos y sensibles.

Todo Procedimiento Analítico requiere de sustancias de referencia y/o soluciones y/o reactivos para las determinaciones cuantitativas que se efectúan.

Por lo cual, deberán establecerse procedimientos para su uso, - preparación, reanálisis y condiciones de almacenaje con la finalidad de evitar errores analíticos, de igual importancia, es -- cumplir con todos y cada uno de los requerimientos para tener - la seguridad de que los análisis son confiables.(37)

6.1 FUENTES DE ADQUISICION

Sustancias de Referencia.- conocidos como Estándares Primarios y Estándares Secundarios.

6.1.1 En los procedimientos analíticos deberán usarse como Estándares Primarios solo aquellos estándares de Compendios Oficiales y/o Internacionales como son: (45)

Referencia USP

Referencia NF

Estandar Internacional

Referencia Nacional

Los Estándares Primarios de Compendios Oficiales y/o Internacionales deberán estar etiquetados con la siguiente información como mínimo:

Nombre del Estandar Primario

Número de Lote

Fecha de Fabricación

Fecha de Recepción

Condiciones de Almacenaje:- Deberán almacenarse de --

acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta del fabricante.

Pureza

Condiciones para la determinación de Humedad (a los Estándares donde aplique)

Fecha de expiración.- Esta deberá venir en el marbete del Estándar Primario o bien localmente deberá reanalizarse cada año partiendo de la fecha de recepción y así establecer la fecha de expiración.

Deberá anotarse la fecha en que se abre el estándar.

Fecha en que se debe descartar (en base a los reanálisis).

Deberá seguirse el tratamiento que se indica en las instrucciones del marbete antes de usarse.

Las siguientes anotaciones deberán hacerse a la etiqueta:

Fecha de Recepción

Fecha de Reanálisis

Fecha en que se debe descartar, la cual debe ser la misma que la fecha de expiración, debiéndose indicar la fecha de reanálisis, la cual nos indicará la fecha en que se debe descartar.

6.1.2 En los Procedimientos Analíticos deberán usarse como estándares secundarios solo aquellos denominados como estándares propios del Laboratorio, es decir, localmente cada Laboratorio de Control de Calidad podrá ob

tener sus estándares secundarios (de uso habitual en el Laboratorio) partiendo de Estándares Primarios.

Los Estándares Secundarios deberán estar etiquetados con la información siguiente como mínimo:

Nombre del Estandar Secundario

Número de lote o número de Control del Laboratorio-Analítico.

Fuente de Adquisición

Fecha de Fabricación

Condiciones de Almacenaje

Pureza

Condiciones para la determinación de Humedad (en donde aplique).

Fecha de Recepción

Fecha en que se empieza a utilizar como Estándar Secundario.

Fecha de Reanálisis.- El Responsable del Laboratorio Analítico deberá establecer un esquema de intervalos de Reanálisis para cada Estandar Secundario con objeto de conocer la pureza real en el momento de usarse. Estos intervalos de reanálisis pueden ser en forma general cada seis meses.

Fecha en que se debe descartar.- Se deberá dar en base a los reanálisis que se efectuoen en base a la fecha de expiración del estandar secundario.

- 6.1.3 En Los Procedimientos Analíticos deberán usarse solo Reactivos que estén reconocidos Oficialmente y que garanticen el grado de pureza que se requiere en las determinaciones analíticas cualitativas y cuantitativas

Los Reactivos deberán estar etiquetados con la información siguiente como mínimo:

Nombre del Reactivo

Número de Lote

Fecha de Fabricación

Fecha de Recepción

Condiciones de Almacenaje

Pureza

Resultados de las pruebas Analíticas que constaten la Calidad del Reactivo.

Fecha de Expiración, la cual será dada por el Responsable de Control de Calidad basándose en la estabilidad y/o fecha de fabricación.

Fecha en que se abre el Reactivo.

- 6.1.4 *En los Procedimientos Analíticos deberán usarse solo soluciones preparadas a partir de Reactivos reconocidos Oficialmente y que contengan la pureza que se requiere en las determinaciones analíticas cualitativas y cuantitativas.*

Las soluciones deberán estar etiquetadas con la información siguiente como mínimo:

Nombre de la Solución

Número de Preparación.- Debiéndose indicar la referencia (volumen y página)

Fecha de preparación

Fecha de Expiración: El Responsable de Control de Calidad deberá establecerla basándose en los reanálisis y/o fecha de preparación. Este intervalo de reanálisis en general puede ser de seis meses a partir de la fecha de preparación.

Nombre y firma de la persona que prepara la solución.

Concentración de la Solución

Condiciones de Almacenaje

Fecha de reanálisis: El Responsable de Control de Calidad deberá establecer esquemas de reanálisis para cada tipo de solución.

Para soluciones que se utilizan en los análisis volumétricos pueden ser en forma general cada tres meses.

Las soluciones stock deberán ser preparadas a partir de sustancias de referencia a una concentración determinada.

Las soluciones valoradas deberán prepararse con reactivos reconocidos oficialmente a una concentración determinada.

Los intervalos de reanálisis no deberán aplicar a todas aquellas soluciones que se utilizan en determinaciones cualitativas.

Fecha en que se deben descartar las soluciones: Esta dependerá de la fecha de reanálisis para el caso de las soluciones que se utilicen en análisis cuantitativos y de la fecha de preparación en el caso de las soluciones que se utilizan en las determinaciones cualitativas. Siendo para este último caso un intervalo de uso máximo de seis meses.

6.2 REGISTRO, PREPARACION Y REANALISIS

6.2.1 *Los Estándares de Compendios Oficiales o Internacionales y los estandares Secundarios que adquiera el Laboratorio Analítico deberán ser controlados con objeto de evitar fallas analíticas, por consiguiente, deberán:*

6.2.1.1 *Establecerse un esquema contenido en un Registro que comprenda todos y cada uno de los Estándares que se manejan en el Laboratorio; indicándose como mínimo los siguientes datos:*

Nombre del Estandar Primario

Número de Lote .

Pureza

Fecha de Fabricación

Fecha de Recepción

Las instrucciones acerca de las condiciones de almacenaje, las cuales deberán estar incluidas en el marbete del fabricante.

Procedencia

Fecha de Expiración.-la cual deberá estar de acuerdo con el dato del marbete o bien con los reanálisis anuales que se deben efectuar después de la fecha de recepción si el marbete no trae indicada la fecha de expiración.

Fecha en que se debe descartar.- Deberá darse en base a la fecha de expiración o a los reanálisis que se efectuen cuando la fecha de expiración no este incluida en el marbete del fabricante.

Fechas de Reanálisis.

6.2.1.2 Existir Procedimientos que detallen exactamente para cada Estándar Primario utilizado en el Laboratorio Análiticos:

Pruebas analíticas en las cuales aplica su uso: Materias Primas, Productos en Proceso y Producto Terminado.

Pasos a seguir para los estándares primarios cuando se utilizen para la obtención de estándares secundarios.

Instrucciones precisas del tratamiento necesario inmediatamente antes de usarse, tales como determinaciones de agua o pérdida por secado.

Las condiciones de almacenaje tales como temperatura, humedad, protección de la luz, etc.

Fechas de reanálisis: indicando con fechas los intervalos en que se realizarán.

Reemplazos: indicándose cada cuando deberán cambiar se los estándares.

6.2.1.3 Existir Procedimientos así como sus registros correspondientes para las Soluciones stock preparadas a partir de Estándares de Compendios Oficiales o de Estándares Secundarios.

Deberán indicarse como mínimo en el Registro:

Nombre del Estándar con su identidad específica: Lote, procedencia, etc.

Método de Preparación de la Solución.

Fecha de Reanálisis: la cual dependerá de la fecha de preparación.

Fecha en que se debe descartar: ésta dependerá de los resultados que se obtengan en los reanálisis.

Las condiciones de almacenaje: Temperatura, protección de la luz, etc.

Fecha de Preparación

Nombre de la persona que la prepara.

Cuando una solución "stock" o bien un estándar de Compendio Oficial o Estándar Secundario es usado en un análisis, deberá usarse su número de preparación o su número de lote respectivamente como su número de identificación.

Cálculos necesarios para la preparación de la solución "stock".

6.2.2 Los Reactivos y materiales adquiridos por el Laboratorio Analítico deberán controlarse con objeto de corro

borar existencias.

Deberán establecerse en un registro como Control del Laboratorio Analítico lo siguiente:

Nombre del Reactivo

Nombre del Fabricante

Número de Catálogo del Fabricante

Fecha de Recepción

Fecha de Salida

Cantidad que se consume

Existencia.

6.2.3 Las soluciones preparadas a partir de Reactivos reconocidos oficialmente deberán controlarse con objeto de evitar errores analíticos.

6.2.3.1 Deberá darse el seguimiento exacto a los procedimientos de preparación y valoración reconocidos oficialmente para obtener las soluciones utilizadas en las determinaciones cualitativas y cuantitativas.

6.2.3.2 Deberán anotarse en registros, las soluciones que se preparan para ser utilizadas en los análisis, asignándole un número de preparación, el cual será su número de identificación durante los análisis.

El registro deberá indicar como mínimo:

Nombre de la Solución

Número de Preparación

Cantidad de reactivo por pesar o medir, indicando pesadas o alícuotas

Cantidad (volumen) del solvente por utilizar en la preparación de las soluciones.

Cantidad de solución por preparar.

Cálculos necesario para la preparación de soluciones.

Nombre de la persona que prepara las soluciones.

Concentración de la solución.

Fecha de caducidad de la solución.

Fecha en que la solución debe descartarse.

En caso de soluciones valoradas utilizadas en las de terminaciones cuantitativas deberá indicarse:

Nombre del Estándar Primario

Número de Lote

Cantidad utilizada: indicando claramente las pesadas.

Gasto en mililitros de la solución para la valoración del estándar primario.

Cálculos necesarios para determinar la concentración de la solución.

6.2.3.3 Deberá establecerse para cada tipo de soluciones utilizadas en las determinaciones cuantitativas y cualitativas, un procedimiento donde se indique la fecha de caducidad.

6.2.5.4 Deberá establecerse la fecha de reanálisis-- para cada tipo de solución utilizada en las determinaciones cuantitativas.

6.2.3.5 Deberá establecerse la fecha en que se deberá descartar la solución, esto dependerá del reanálisis, o bien en base a la fecha de preparación para las soluciones usadas en las determinaciones cualitativas.

6.2.3.6 Cada envase que contenga: solución "stock" o

soluciones para determinaciones cualitativas y cuantitativas deberá estar etiquetada con la siguiente información clara y detallada:

Nombre de la solución

Potencia

Fecha de preparación

Número de preparación

Fecha en que se debe descartar

Condiciones de almacenaje

Nombre y firma de la persona que preparó la solución.

6.3 ALMACENAJE

6.3.1 *Deberán existir procedimientos y esquema donde se indique clara y detalladamente las condiciones de almacenaje de cada:*

Estandar de Compendio Oficial

Estandar Secundario

Solución "Stock"

Reactivos

Soluciones para determinaciones cualitativas y cuantitativas, en este caso específico las condiciones de almacenaje se indican en los compendios Oficiales, más sin embargo, deberán anotarse en los procedimientos y esquemas, así como de las soluciones incluidas en los compendios oficiales.

6.3.2 *Deberá señalarse como mínimo en el esquema y donde aplique:*

Nombre del Estandar o Solución o Reactivo.

Identidad Específica: lote, procedencia, etc.

Uso de Sustancias Desecantes.

Protección contra la luz.

Tipo de envases que los deben contener así como características que deben cumplir.

Envases bien cerrados y/o herméticos.

Temperatura: por ejemplo:

Cámaras frías: máximo 15°C

Refrigerador: Entre 2 - 15°C

Calor excesivo: Arriba de 49°C

Liofilizado

7.- INSTRUMENTACION Y EQUIPO

ANALITICO

7.1 CALIBRACION Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO

7.2 PROCEDIMIENTOS Y REGISTROS

7.3 VALIDACION

El Laboratorio Analítico deberá tomar las medidas pertinentes para asegurar que el equipo e instrumentación que se utiliza cumpla con la exactitud y precisión requerida en las determinaciones que se realizan en las materias primas, materiales de acondicionamiento, producto en proceso y producto terminado para verificar el cumplimiento de las especificaciones (32).

Es necesario que todos los instrumentos y equipo analítico estén en buenas condiciones, proporcionándoles Mantenimiento Preventivo y calibrándose periódicamente de acuerdo con los ajustes propios que sufre cada aparato e instrumento (8) (13).

El equipo deberá estar sujeto a revisión y comprobación regularmente, manteniéndose por escrito todos los informes correspondientes (13).

Así como, validar el equipo e instrumentos para verificar su exactitud, sensibilidad y reproducibilidad.

7.1 CALIBRACION Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO

7.1.1 El Responsable del Laboratorio Analítico deberá asegurar que a todo el equipo e instrumentación analítica utilizado en el área de Control de Calidad se le de Mantenimiento Preventivo, debiendo seleccionar la Compañía que efectuará dicho trabajo.

7.1.2 Los instrumentos y equipo del Laboratorio deberán ser revisados y calibrados periódicamente, es decir, a intervalos que se consideren convenientes de acuerdo a programas establecidos. (4)

7.1.3 Los instrumentos y equipo analítico deberán ser revisados, proporcionándoles limpieza interna y externa.

- 7.1.4 Solo personal calificado deberá dar Mantenimiento Preventivo y Calibración a los aparatos de acuerdo a las especificaciones que indique el Manual del Fabricante del aparato o bien el manejo que se indique en los compendios oficiales; así como el uso de estándares de dichos compendios, por ejemplo: USP o Nacionales, quienes en forma general permiten la calibración de los instrumentos y aparatos analíticos.
- 7.1.5 Todos los aparatos e instrumentos deberán ser calibrados y proporcionarles Mantenimiento Preventivo dentro del Laboratorio Analítico. Solo en casos que lo justifiquen se hará fuera de la Compañía; en tal situación cuando se tenga nuevamente el aparato o instrumento el personal capacitado del Laboratorio Analítico deberá verificar su buen funcionamiento.
- 7.1.6 Deberán ser conservados expedientes exactos de todas las reparaciones, mantenimientos preventivos y calibraciones de instrumentos y aparatos.
- 7.1.7 Los supervisores y operarios capacitados del Laboratorio Analítico deberán verificar que todos los instrumentos estén funcionando correctamente y que se efectúen las calibraciones en los intervalos de tiempo establecidos (43).
- 7.1.8 El Personal que maneja los aparatos e instrumentos deberá verificar que se encuentren limpios y ajustados.
- 7.1.9 Si el aparato o instrumento falla y no se logra su ajuste siguiendo los procedimientos estándares del Laboratorio Analítico, deberá notificarse al Responsable para que tome las medidas correctivas para tales-

fallas.

7.1.10 Todo aparato y/o instrumento que falle deberá identificarse como "fuera de servicio" hasta que no se le efectúen medidas correctivas para dejarlo funcionando adecuadamente.

7.1.11 A las siguientes clases de aparato e instrumentos de berán dárseles mantenimiento preventivo y calibración como mínimo a los intervalos de tiempo siguientes:

APARATO O INSTRUMENTO	CALIBRACION	MANTENIMIENTO PREVENTIVO
Potenciómetro	Diario	Cada 6 meses
Balanzas Analíticas	Diario	Cada 3 meses
Termómetros	Mensual	Cada 4 meses
Muflas	Mensual	Cada 6 meses
Estufas con Vacío	Mensual	Cada 6 meses
Aparato de Desintegración	Mensual	Cada 6 meses
Balanzas Granatarias	Mensual	Cada año
Espectrofotómetro U.V.	Semanal	Cada año
Espectrofotómetro IR	Semanal	Cada año
Refractómetro	Semanal	Cada año
Colorímetro	Semanal	Cada año

POTENCIOMETROS:

El personal capacitado que lo utiliza en el Laboratorio Análítico deberá verificar y calibrar los potenciómetros diariamente usando soluciones Buffer Certificadas. Deberán llenar se registros diarios del buen funcionamiento del aparato. Como mínimo, deberá darse Mantenimiento Preventivo cada 6 - meses y cada que se reporte su mal funcionamiento.

BALANZAS ANALITICAS:

El servicio de Mantenimiento Preventivo deberá programarse como mínimo cada 3 meses. La persona de la Compañía contratada deberá indicar la fecha y firma en una etiqueta de servicio que deberá adherir al aparato y reportar todos los ajustes hechos por él al Responsable del Laboratorio Analítico.

TERMOMETROS:

Todos los termómetros en uso deberán ser etiquetados con una identificación que contenga un número asignado, la fecha de la última calibración y la fecha de la próxima calibración. El personal del Laboratorio Analítico que maneja estos instrumentos deberá calibrar cada termómetro cada 4 meses, usando estándares certificados y registrando fechas, estándares usados, especificación de estándares y resultados de las mediciones de cada instrumento. Las variaciones y mal funcionamiento deberán ser reportados para llevar a cabo las medidas correctivas necesarias.

BALANZAS GRANATARIAS:

La compañía contratada para verificar y recalibrar la balanza granataria deberá hacerlo anualmente y reportar los ajustes hechos al responsable del Laboratorio Analítico.

ESPECTROFOTOMETROS ULTRAVIOLETA E INFRARROJO:

La compañía contratada deberá verificar y recalibrar los espectrofotómetros U.V. e I.R. como mínimo cada año. Reportando los ajustes o reparaciones hechas al Responsable del Laboratorio Analítico. El personal que maneja estos aparatos deberá calibrar semanalmente como mínimo, como se indica en la Literatura, debiéndose llevar registros de cada calibración indicando los estándares utilizados, concentraciones, gráficas, etc.

APARATO DE DESINTEGRACION:

El personal del Laboratorio Analítico que lo maneja deberá verificar la frecuencia y amplitud cada 6 meses. Deberán -- llevarse los registros apropiados.

ESTUFAS CON VACIO:

El personal del Laboratorio Analítico que las maneja deberá verificar su funcionalidad cada 6 meses y diariamente -- llevar registros de temperaturas y de presión.

MUFLAS:

Las temperaturas de las muflas deberán ser verificadas y -- calibradas como mínimo cada 6 meses , por el personal que -- las maneja en el Laboratorio Analítico.

COLORIMETRO:

La linealidad de respuesta de los colorímetros deberá ser -- verificada como mínimo cada año por personal del Laborato -- rio Analítico que lo maneja usando un estándar de Cobalto -- USP. Deberán llevarse los registros apropiados.

REFRACTOMETRO:

El personal del Laboratorio deberá verificar los refractó -- metros anualmente usando agua destilada como estándar. De -- berán registrarse los resultados de cada calibración.

7.2 PROCEDIMIENTOS Y REGISTROS:

7.2.1 En el Laboratorio Analítico deberán existir Procedi -- mientos Estándares de Operación por escrito, donde -- se detallan los métodos, materiales y lineamientos a -- seguir en las verificaciones rutinarias, limpieza, -- mantenimiento preventivo, análisis y calibración de -- equipo e instrumentos, deberá indicarse la acción -- correctiva que se realizará en caso de que falle o --

tenga un mal funcionamiento.

Los procedimientos Estándares de Operación deberán indicar a la persona responsable de cada operación, y ser accesible para todo el personal del Laboratorio Analítico.

- 7.2.2 Deberán mantenerse expedientes con todas las operaciones: verificaciones, limpieza, mantenimiento preventivo, análisis y calibraciones.

Estos expedientes deberán contener la fecha de operación, deberá describir si las operaciones de mantenimiento fueron rutinarias y seguidos de acuerdo a los procedimientos.

La limpieza debe ser realizada con sustancias que no interfieran en las pruebas o que resulten dañinas para el aparato; por lo que deberá darse seguimiento a los procedimientos y llevar la documentación necesaria de las sustancias utilizadas en la limpieza. Por ejemplo: nombre de la sustancia, fecha y método de aplicación y que acción tomar en caso de daños o contaminación del aparato.

- 7.2.3 Deberán mantenerse expedientes de reparaciones rutinarias efectuadas al equipo como resultado de fallas y de mal funcionamiento.

Tales expedientes deben indicar la naturaleza de la falla o mal funcionamiento, como y cuándo fue detectada y que acción correctiva se efectuó como respuesta.

7.2.4 Deberán actualizarse y dar seguimiento a los Manuales de Operación, lineamientos de mantenimiento preventivo; procedimientos de estandarización y calibración del equipo del Laboratorio.

7.2.5 Deberá determinarse si el mismo equipo es usado para diversos productos y si es así, deberán existir Procedimientos para prevenir la contaminación.

7.2.6 Deberá indicarse si el equipo fue calibrado antes, durante y/o después de su uso.

7.2.7 Deberá indicarse si el equipo o instrumento funciona mal durante su uso, deberá describirse la acción correctiva y como afectó a la prueba que se estaba realizando.

7.2.8 Los expedientes de los aparatos deberán incluir como mínimo:

7.2.8.1 Balanzas.- Deberá existir un expediente permanente con la siguiente información:

Nombre del Fabricante

Fecha de Adquisición

Tipo de Balanza

Número de Serie

Sensibilidad

Capacidad Máxima

Reproducibilidad

Calibración y/o Reparación:

Fecha

Firma de la persona de la compañía y/o del Laboratorio Analítico que efectuó el servicio.

Reporte del servicio.

7.2.8.2 Colorímetros: Deberá existir un expediente - con la siguiente información como mínimo:

Nombre del Fabricante

Filtros

Reemplazo de lámparas

Calibración y/o reparación:

Fecha

Firma de la persona de la Compañía y/o Laboratorio Analítico que efectuó el servicio.

7.2.8.3 Espectrofotómetros: Deberá existir un expediente permanente con la siguiente información como mínimo:

Nombre del Fabricante

Tipo de Espectrofotómetro

Rango de espectro

Estándares usados para la calibración:

Longitud de onda

Absorbancias.

Las calibraciones que requieran gráficas de longitud de onda contra absorbancias deberán indicar:

Fecha

Nombre del operario

Desviaciones encontradas

Registros de reemplazos de lámparas

Registros de reparaciones:

Fecha

Nombre y firma del personal de la Compañía que lo efectuó.

7.2.8.4 Potenciómetro: Un expediente permanente debe ser mantenido, indicando:

Nombre del Fabricante

Reproducibilidad

Los registros de reemplazos de electrodo deberán -
indicar:

Tipo de electrodo
Fecha de reemplazo
Razón del Reemplazo

7.2.8.5 Instrumentos usados para la determinación de
humedad:

Estufas con termómetros (sin vacío).
Estufas con vacío con termómetro y control de va -
cío.
Balanzas para determinación de humedad.
Titulador Karl-Fisher

7.2.8.6 Material Volumétrico: Todo el material volu-
métrico deberá ser marca certificada donde se cono-
zca su tolerancia permitida.

Deberán estar disponibles cantidades suficientes de-
todos los tamaños necesarios de los siguientes mate-
riales:

Pipetas
Buretas
Matraces volumétrico
Tubos graduados, etc.

7.2.8.7 Instrumentos adicionales:
Otros instrumentos adicionales, tales como:

Refractómetros
Aparato de Punto de Fusión
Polarímetro
Cromatógrafo de Gases
Cromatógrafo de Líquidos.

En general, deberán indicarse los siguientes datos:

Nombre del fabricante.

Calibraciones

Reparaciones

7.3 VALIDACION

7.3.1 El Responsable del Laboratorio Analítico deberá establecer programas de Validación para el equipo e instrumentación analítica con objeto de asegurar su precisión, exactitud, sensibilidad y reproducibilidad.

7.3.2 Deberá hacerse una clasificación de equipos e instrumentos en base al tipo de determinaciones analíticas que se efectuarán con cada una de ellos.

7.3.3 Deberá definirse para cada aparato e instrumento analítico como corroborar su buen funcionamiento, por ejemplo:

7.3.3.1 Espectrofotómetro UV-visible (32)

Exactitud de la longitud de onda. - Esta evaluación - podrá ser obtenida por comparación de curvas estándares con curvas obtenidas en el aparato por validar, - en un corrimiento efectuado en un rango de longitud de onda, para la obtención de máximos de absorbancia del material de prueba.

Varios tipos de materiales de prueba podrán ser utilizados como son: Soluciones de Dicromato de Potasio Cristales de Tierras Raras: Oxido de Holmio o Didy - mio, espectros de línea de emisión, tal como: Deuterio o Mercurio.

Los resultados de la evaluación de la exactitud de - la Longitud de onda deberá ser revisada en términos-

7.3.3.2 Campana de Flujo Laminar:

Deberán hacerse pruebas al sistema filtrante como es la velocidad de flujo y conteo de partículas con objeto de validarlo.

Deberán determinarse los parámetros estadísticos para verificar el grado de exactitud y precisión requerida.

7.3.3.3 Termopares:

Deberán validarse los termopares (Termómetros eléctricos), con objeto de detectar si existen desajustes que alteren las pruebas. Deberán hacerse para cada termopar. Como mínimo, deberán determinarse 3 lecturas en total por termopar con intervalos de 1 hora

Cada termopar no deberá variar con respecto a termómetros calibrados en más de: 0.2°C

7.3.3.4 Espectrofotómetro Infrarrojo:

Deberán establecerse métodos para determinar la exactitud del número de ondas; la reproducibilidad, es decir, la capacidad de repetición de un valor de medición a través del mismo operador y bajo condiciones idénticas; la exactitud indicará la magnitud de la divergencia de un valor de medición con respecto al valor teórico correspondiente.

En general, al espectro infrarrojo deberá hacerse diariamente un ajuste de intensidad y un ajuste del equilibrio; semanalmente deberá hacerse una verificación del punto cero y ajuste de la línea al 100%, mensualmente deberá verificarse la exactitud del número de ondas y la resolución del aparato.

de métodos analíticos para verificar el grado de exactitud requerida en los resultados analíticos.

Desviaciones de la energía Radiante: Puede ser debida a una inapropiada fuente de luz; al monocromador, al compartimiento de la muestra, o al detector, por lo que detectándose estos problemas en la validación, al obtener curvas de estandarización no lineales y con pendiente baja.

El material de prueba utilizada deberá contar con -- transmisiones certificadas.

Las desviaciones de energía radiante deberá ser medida a las longitudes de onda donde su efecto sobre los procedimientos analíticos es más evidente.

Estas longitudes de onda usualmente son de 200 a 220 nm para lámparas de Deuterio, y de 340 a 400 nm para lámparas de tungsteno. Como material de prueba para detectar este problema están algunas soluciones de líquidos orgánicos o sales.

Exactitud fotométrica: podrá ser detectada por no linealidad de curvas de absorbancia de estándares, teniendo valores de referencia de absortividad molar.

Filtros de cristal neutro podrán ser utilizados para las mediciones de exactitud fotométrica.

Deberá evaluarse como causa de inexactitud fotométrica el error debido a muestras analíticas, determinando la linealidad de éstas teniendo como parámetro de comparación sustancias estándares.

7.3.4 En términos generales, deberán establecerse procedimientos de Validación del equipo para conocer su variabilidad en los métodos analíticos.

Para cada instrumento y aparato deberán efectuarse - cierto número de análisis con el mismo operador y bajo las mismas condiciones.

Podrán efectuarse los análisis con diferentes operadores, dependiendo de los parámetros estadísticos - por evaluar.

8.- CUIDADOS DE ANIMALES DE

LABORATORIO

- 8.1 AREA
 - 8.1.1 Construcción
 - 8.1.2 Condiciones Ambientales
 - 8.1.3 Habitat
 - 8.1.4 Limpieza

- 8.2 ANIMALES DE PRUEBA
 - 8.2.1 Periodo de Cuarentena
 - 8.2.2 Identificación
 - 8.2.3 Manejo de Animales
 - 8.2.4 Selección de Animales
 - 8.2.5 Vías de Administración
 - 8.2.6 Registros de Control

- 8.3 CONTROL DE ENFERMEDADES
 - 8.3.1 Enfermedades mas frecuentes
 - 8.3.2 Medidas Preventivas
 - 8.3.3 Alimentación
 - 8.3.4 Sacrificio .

8.1 AREA

8.1.1 Construcción

El Responsable del Laboratorio de Control de Calidad deberá establecer la distribución y ubicación del -- área denominada Bioterio, la cual destinará a los animales de prueba.

El Bioterio deberá estar lo suficientemente separado de las Areas de Manufactura, a su vez, deberá cumplir como mínimo con los estándares de construcción-- señalados en el capítulo II

Por otro lado, las dimensiones del Bioterio deberán ser del tamaño adecuado, de tal forma que se puedan controlar las enfermedades que se llegan a presentar en los animales de laboratorio; además de contar con espacio suficiente para que el personal labore adecuadamente. También dependerá de la cantidad de pruebas que se efectuen en el Laboratorio (24) (34).

8.1.2 Condiciones Ambientales

La iluminación del Bioterio deberá ser natural o bien contar con luz artificial que cumpla con los ciclos de iluminación naturales.

En lo referente a la Temperatura, aún cuando algunas especies de animales toleran fluctuaciones amplias,-- deberá establecerse el rango de temperatura, siendo el deseable de 10 a 18°C. Debe considerarse que altas temperaturas producen stress en los animales, por lo que el Bioterio deberá estar ventilado. (24)

El Bioterio deberá tener humedad controlada. La recomendación general es un 50% de Humedad relativa (24)

Deberán evitarse los ruidos con objeto de no alterar a los animales y por lo tanto, las pruebas de medicamentos.

8.1.3 Habitat

El Bioterio deberá tener distribuidas en cada una de sus secciones, cancelas con jaulas, cajas, etc., en las cuales habitarán las distintas especies de animales de prueba.

De igual manera deberán existir aditamentos que faciliten las pruebas del laboratorio como son: cepos, - - trampas para inmovilizar a los animales.

El mobiliario deberá ser metálico como aluminio o - - bién algún metal galvanizado con la finalidad de - - alargar la vida del mobiliario, además de que proteja contra los desechos de los animales de prueba, - - aseo y desinfecciones continuas.

Las dimensiones de las jaulas y cajas dependerá de la cantidad de animales que se tengan en cada una de ellas. Deberá cuidarse que el número no sea excesivo con objeto de evitar el stress y daño provocados entre sí.

Otra consideración más, para establecer el número de animales por jaula son las especificaciones de los Compendios Oficiales o Dependencias Gubernamentales que se establecen para cada especie y tipo de prueba

8.1.4 Limpieza

Debido a que en el Bioterio se encuentran diversas especies de animales de prueba, deberán establecerse -

programas de limpieza diaria o más frecuente si es necesario.

Deberá indicarse clara y detalladamente:

El procedimiento y la clase de agentes de limpieza que se utilizarán para pisos, jaulas y cajas.

Frecuencia con que se cambiarán las camas de aserrín u otro material donde habitan los animales.

Procedimiento a seguir para la desinfección, indicando el desinfectante y la concentración por usar por ejemplo, hipoclorito de sodio 100 ppm.

8.2 ANIMALES DE PRUEBA

Al personal que realiza las pruebas del Laboratorio en animales, se le deberá proporcionar capacitación para estas pruebas específicas y la conducta que debe seguir en el Bioterio.

Al personal que labora en el Bioterio deberá informársele acerca de:

8.2.1 Período de Cuarentena

Si el Laboratorio Analítico posee o adquiere animales de prueba de proveedores externos, dichos animales deberán ser cuidadosamente observados.

Para los animales que adquiere de proveedores externos deberán recibir atención, cuidando lo siguiente:
(34)

8.2.1.1 Los animales pueden ser portadores de enfermedades, por lo que se deberán tener en observación durante un período de tiempo denominado Cuarentena.

Esto se realizará con objeto de observar el estado de salud, diagnosticar enfermedades y dar tratamientos correspondientes o bien, sacrificar a los animales si así lo amerita.

8.2.1.2 Ciertas enfermedades podrán controlarse mediante el uso de vacunas, sacrificando animales enfermos de las colonias o bien proporcionando tratamientos específicos.

8.2.1.3 Durante el período de Cuarentena, los nuevos animales deberán ser aclimatados a su nuevo: medio ambiente, personal, alimentación y a los procedimientos establecidos por el Responsable del Laboratorio-analítico

En la Cuarentena los animales nuevos requieren de -- tiempo para recuperarse del stress que produce la -- transportación

8.2.1.4 Durante la Cuarentena, a los animales nuevos deberán permitírseles que se recuperen del stress producido por el cambio de jaulas, áreas, personal diferente, por el manejo diferente, por la alimentación que varía, por los sonidos y vibraciones inherentes a la transportación, por la temperatura u otros factores climáticos que les resultan extraños o cualquier otro cambio que se produzca en el lugar en que se encuentren.

8.2.1.5 Una vez recibidos los nuevos animales deberán ser colocados inmediatamente en el área de Cuarentena, la cual estará aislada. Los animales deberán ser examinados y transferidos a jaulas sanitizadas.

8.2.1.6 El área de Cuarentena deberá contener solo a los nuevos animales, en la cual deberán permanecer - durante el periodo de Cuarentena, tiempo en el cual se aclimatarán a su nueva alimentación y al nuevo - personal.

8.2.1.7 El periodo de cuarentena deberá ser de 10 -- días y sirve como periodo de incubación para varias - enfermedades. Razón por la cual, deberán implementar se procedimientos de diagnóstico rutinarios y trata - mientos adecuados.

8.2.1.8 En el periodo de Cuarentena, algunos animales deberán sacrificarse por enfermedades, agresividad - excesiva u otra razón válida.

8.2.1.9 El área de Cuarentena deberá ser diseñada i - gual al área de pruebas, con objeto de que los anima - les no estén sujetos a stress adicional al transfe - rirlos a nuevas áreas.

8.2.1.10 Al recibir animales nuevos, deberá asignar - seles un número de identificación.

Posteriormente, deberán ser pesados, determinándose - les el sexo y hacerles una revisión física como medi - da preventiva.

8.2.2 Identificación

El Laboratorio Analítico deberá contar con métodos - que permitan diferenciar a un animal de otro con la - finalidad de evitar confusiones cuando se realicen - las pruebas.

En el Laboratorio Analítico deberán elaborarse procedimientos para marcar a los animales de prueba, éstos podrán incluir lo siguiente:

Marcas en la piel con colorantes como el violeta - de genciana, acriflavina, etc.

Mediante uso de anillos

Perforaciones en las orejas.

La selección del método para proceder a marcar a los animales deberá estar dado en base a la especie, cantidad de animales por prueba y por último, que sea -- funcional.

8.2.3 Manejo de Animales

Deberán establecerse los Procedimientos de manejo de las diferentes especies de animales que se utilicen en las pruebas de Laboratorio.

Deberán considerarse como mínimo lo siguiente:

8.2.3.1 Especificar a que especie aplica cada procedimiento de manejo.

8.2.3.2 El manejo deberá ser firme pero suave, para evitar resistencia.

8.2.3.3 Deberá indicarse detalladamente la forma de sostener, trasladar y levantar a los animales.

8.2.3.4 Deberá indicarse la forma como deben sujetarse y posiciones que se deben mantener en los animales de prueba para exámenes físicos, aplicación de medicamentos por las diferentes vías de administración existentes.

8.2.3.5 Para inyecciones o cualquier otro tratamiento en los animales de prueba, estos no deberán ser colocados sobre superficie resbaladiza.

8.2.3.6 Cuando solo un operario este manejando a los animales de prueba, deberá utilizarse una caja especial que los inmovilice, por ejemplo cepos, trampas, etc.

8.2.3.7 Deberán tomarse los cuidados pertinentes para evitar que los animales de prueba se alteren, se tornen agresivos, por lo que es necesario: evitar el producirles dolor, manejos inadecuados y evitar ruidos

8.2.3.8 Para el manejo de animales deberán considerarse tres principios básicos: firmeza, suavidad y seguridad, los cuales variarán en grado de importancia, dependiendo de la especie y en sí de cada animal.

8.2.3.9 El personal deberá ser entrenado para el manejo de animales con la finalidad de que sientan la sensación de seguridad y una idea del relativo esfuerzo que implica el sujetar o impedir movimientos en los animales de prueba.

8.2.3.10 Durante el entrenamiento del personal deberá evitarse el uso de equipo de protección como son los guantes o cualquier otro accesorio para sujetar a los animales, debido a que resultan incómodos, no permitiendo el contacto directo con el animal, mal dominio del animal, malos movimientos y malos hábitos.

8.2.3.11 Complementando el entrenamiento sin llegar-

a ser sustituto deberá proporcionarse ayuda visual y demostraciones para ayudar a la orientación y comprensión de los principios generales que rigen el manejo de animales.

8.2.3.12 Dentro del Bioterio, los movimientos específicamente alrededor de los animales de prueba deberán hacerse en silencio casi lentos; solo se harán rápido cuando así se requiera, por ejemplo, cuando se traslade a un animal de prueba de un lugar a otro.

8.2.4 Selección de Animales

8.2.4.1 Los procedimientos de prueba que utilicen animales, deberán especificar las características que deben cumplir los animales para que puedan ser utilizados; como son: especie, peso, estado de salud satisfactorio, sexo, edad u otro factor que afecte la prueba.

8.2.4.2 Los animales de prueba deberán cumplir los requisitos que se evalúan en el área de Cuarentena.

8.2.5 Vías de Administración

Dentro de la Industria Farmacéutica las especies de animales de prueba más frecuentemente utilizadas son: el conejo, el ratón, la rata, el cuyo, el hamster. Dependiendo de la prueba por efectuar y de acuerdo a los Compendios Oficiales se selecciona la especie.

Por otro lado, es importante señalar en los procedimientos de prueba donde se utilicen animales, las vías de administración, siendo más utilizadas las siguientes: (24)

8.2.5.1 Vía Oral.- Cualquier sustancia que se administre por esta vía, es usualmente rechazada por el tubo digestivo, por lo que es conveniente proporcionarla - en cápsulas, pellets, etc.

8.2.5.2 Vía Subcutánea.- Para esta vía existen ciertos sitios convenientes dependiendo de la especie a tratar, en forma general son: cuello, parte posterior de las extremidades inferiores.

8.2.5.3 Vía Intravenosa.- El sitio en caso de conejos es en la punta de la oreja, donde se localiza la vena marginal, esta aplicación se facilitará humedeciendo este sitio con agua caliente o alcohol diluido; es importante asegurar que la inyección no sea hecha alrededor de la vena, debido a que se alterarían los resultados de las pruebas y junto con esto se produciría necrosis en el tejido. El conejo deberá inmovilizarse mediante el uso de un cepo.

El sitio en caso de ratones y ratas deberá ser en la vena caudal del animal, dicha aplicación se facilitará por medio del uso de calor (lámparas) para provocar que la vena se dilate y proceder a la inoculación fácilmente.

8.2.5.4 Vía Intramuscular.- El sitio conveniente es - la parte posterior de las extremidades inferiores.

8.2.5.5 Vía Intraperitoneal.- El animal debe ser suspendido, tomándolo de tal forma que quede expuesta la zona de los intestinos, permitiendo que éstos bajen y quede libre el peritoneo. El punto de inserción debe ser la mitad de esta zona, delante de la vejiga.

8.2.5.6 Otros Procedimientos.- Como son el quirúrgico ovariectomía, etc.

8.2.6 Registros de Control

El responsable del Laboratorio deberá establecer la política a seguir en el Bioterio, estableciendo Procedimientos y registros que se deberá seguir.

Deberán existir los siguientes Procedimientos y Registros como mínimo:

8.2.6.1 Recepción y exámenes físicos a los animales de prueba.

8.2.6.2 Aislamiento y Cuarentena de animales.

8.2.6.3 Identificación de Animales.

8.2.6.4 Tratamiento para los animales que lo necesiten

8.2.6.5 Atención del Médico Veterinario a los animales de prueba.

8.2.6.6 Manejo de Animales.

8.2.6.7 Animales utilizados en cada prueba con los resultados obtenidos.

8.2.6.8 Historia de cada animal de prueba.

8.2.6.9 Personal que tiene la responsabilidad del Bioterio.

8.2.6.10 Capacitación al personal que maneja los animales de prueba

8.3 CONTROL DE ENFERMEDADES

Debido a que diversos agentes microbianos infectan a los animales de prueba, es necesario detectar y controlar las enfermedades específicas de los animales de Laboratorio.

En varios casos las enfermedades son el resultado de un desbalance (por el stress en animales adquiridos de otros lugares) entre el agente microbiano y el huésped al que parasita. (34)

8.3.1 Enfermedades más frecuentes

Las enfermedades frecuentes en los animales de más uso en la Industria Farmacéutica son : (34)

8.3.1.1 Ratones y Ratas

Las enfermedades más frecuentes en estas especies son las enfermedades respiratorias, por lo que deberán diagnosticarse a tiempo para evitar usarlos, ya que dicha enfermedad evoluciona rápidamente produciendo la muerte y por lo tanto, esto invalidaría las pruebas.

Otra enfermedad frecuente es la Salmonelosis caracterizada por diarreas y un alto índice de mortalidad. Esta enfermedad es particularmente importante porque además de afectar a las pruebas, el personal es susceptible a estos agentes microbianos.

Una enfermedad común en edades de 8 a 16 días son las diarreas por lesiones en el intestino, así como las encefalomielititis.

El diagnóstico de estas enfermedades depende de un reconocimiento visual del animal enfermo al reconocer los signos de la enfermedad.

8.3.1.2 Cuyos

Una enfermedad importante en esta especie es la salmonelosis manifestándose con diarreas y provocándoles hasta la muerte.

En segundo término se encuentra la Pseudotuberculosis manifestándose en forma de nódulos, debilitamiento y muerte.

Una enfermedad importante es debida a problemas nutricionales. La vitamina C es extremadamente importante para esta especie.

Frecuentemente se infectan pero no manifiestan signos de enfermedad de las glándulas salivales.

8.3.1.3 Conejos

La enfermedad más frecuente es el catarro, complicándose con infecciones en ojos, oído medio, pneumonías. Los animales con estos problemas una vez detectados en la colonia deberán ser sacrificados.

Las enfermedades virales frecuentemente tienen un alto índice de mortalidad acabando con las colonias del Laboratorio o bien manifiestan lesiones en la piel.

Una enfermedad importante es la Enteritis Mucoide manifestándose como diarrea profusa y alta mortalidad en animales jóvenes.

El tener animales con cualquier enfermedad antes mencionada implica afectar a toda la colonia y con esto las pruebas de Laboratorio, por lo que la medida práctica será sacrificar a los animales enfermos.

8.3.2 Medidas Preventivas

Deberán establecerse Medidas Preventivas para controlar las enfermedades en las diversas especies (24)(34)

8.3.2.1 Lugares secos y bien ventilados, sin corrientes de aire.

8.3.2.2 Las jaulas vacías deberán asearse y desinfectarse a un cierto intervalo de tiempo (una semana para la desinfección y diariamente el aseo.)

8.3.2.3 La alimentación deberá ser balanceada.

8.3.2.4 Deberá evitarse el uso de recipientes destapados para el agua, puesto que ciertas infecciones pueden ser diseminadas por esta clase de aditamentos.

8.3.2.5 Deberán examinarse cuidadosamente los animales adquiridos de lugares ajenos al Laboratorio y rechazar a cualquiera que muestre evidencias de enfermedades.

8.3.2.6 Deberán hacerse inspecciones frecuentes a los animales de prueba para detectar cualquier signo de enfermedad.

8.3.2.7 Las cajas, envases y otros utensilios deberán ser sanitizados regularmente.

8.3.2.8 Los animales recién destetados deberán ser colocados en jaulas limpias y en número reducido para mantenerlos en observación.

8.3.2.9 Deberá haber programas que contengan los tra-

tamientos a seguir, en caso de enfermedades en las colonias.

8.3.3 Alimentación

8.3.3.1 Utensilios de Alimentos y Agua.

El Laboratorio Analítico deberá estandarizar los utensilios para el agua y los alimentos.

Deberán evitarse el uso de envases abiertos para el agua y alimentos.

Deberán usarse tolvas cerradas para los alimentos y botellas para el agua, para mantener una adecuada higiene en la Alimentación de los animales de prueba.

Deberán asearse y llenarse diariamente o cuando así se requieran las botellas de agua.

8.3.3.2 Los animales de uso frecuente en el Laboratorio requieren de la siguiente alimentación:

Hierbas verdes o plantas y/o alimentos comerciales a base de cereales, proteínas, grasas, fibra, agua, sales, vitaminas y minerales.

8.3.4 Sacrificio

Los animales de prueba que se les diagnostique alguna enfermedad o que se hayan utilizado en pruebas de laboratorio y no sean reutilizados deberán sacrificarse (24)

El Responsable del Laboratorio Analítico deberá establecer los Procedimientos a seguir para el Sacrificio de los animales del Laboratorio.

8.3.4.1 Anestesia.- Es un procedimiento que puede seleccionarse, para la completa sedación de los animales (24).

Deberá indicarse el anestésico a usar, dosis por administrar, utilización de cámaras.

8.3.4.2 Los conejos podrán sacrificarse por la dislocación del cuello o con dióxido de carbono. Debido a que conejos de edad avanzada es difícil sacrificarlos con métodos físicos, en su lugar pueden utilizarse inyecciones intravenosas de anestésicos (24)

8.3.4.3 Los animales que sean sacrificados deberán incinerarse para evitar contaminaciones.

9.- ESTABILIDADES

- 9.1 PROGRAMAS Y PROTOCOLOS DE ESTABILIDADES

- 9.2 CONSIDERACIONES GENERALES ACERCA DEL MEDICAMENTO

- 9.3 SELECCION DE CONDICIONES PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

- 9.4 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD CON LAS CONDICIONES SELECCIONADAS

- 9.5 TECNICAS ANALITICAS UTILIZADAS EN LAS MUESTRAS -
SOMETIDAS A ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

- 9.6 EVALUACION DE RESULTADOS

Los estudios que se realizan para comprobar la estabilidad de -
Los medicamentos son importantes, ya que reflejan el tiempo de -
caducidad y condiciones de almacenaje

Para lograrlo se recurre a procedimientos de envejecimiento na-
tural o acelerado. Debiéndose considerar como causas principa -
les de la degradación de un medicamento, la temperatura, la hu-
medad, la reacción interiónica, el tamaño de partícula, las di-
versas radiaciones, los conservadores, los diferentes tipos de
envases, los gérmenes contaminantes, cambios en la formulación,
variaciones de presión, la solvólisis, etc.

Razones por las cuales es necesario contar con un programa com-
pleto de estabilidades, que deberá ser mantenido de acuerdo a -
Los objetivos de la Compañía.

9.1 PROGRAMAS Y PROTOCOLOS DE ESTABILIDADES

El propósito de los programas de estabilidades deberá pro- -
veer suficientes datos para la designación de fechas de ex-
piración válidas científicamente.

Dependiendo esta fecha principalmente de la característica-
más lábil del producto. A fin de compensar la inherente va-
riabilidad, podrán ser empleados métodos estadísticos y mé-
todos reconocidos oficialmente para calcular la fecha de ex
piración.

Los programas y protocolos deberán ser diseñados para propor-
cionar los datos necesarios para fijar, validar o revisar -
las fechas de expiración y dar un aseguramiento continuo de
que la estabilidad de nuevos lotes sea consistente y unifor
me con los lotes fabricados anteriormente.

La producción de lotes comunes comerciales deberán ser se -

leccionados periódicamente al azar para los programas de estabilidad para la continua reevaluación en la fecha de expiración de este tipo de productos.

Los siguientes principios generales deberán ser considerados al desarrollar un Programa de Estabilidades.

Los productos menos estables requerirán pruebas de estabilidad más frecuentes que los más estables.

La fecha de expiración de un producto deberá ser determinado de acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad.

Los datos de prueba de productos comunes comercialmente deberán ser requeridos para integrarlos dentro del perfil de la estabilidad del producto.

Las muestras seleccionadas para ser utilizadas en el programa de estabilidad deberán estar en su empaque comercial o equivalente y deberán ser almacenadas como se requiere en el marbete del producto.

9.1.1 Lineamientos mínimos para productos comerciales.

El programa deberá proporcionar los datos necesarios y que deberán servir como soporte o bien modificar la fecha de expiración.

Un programa común podrá ser el siguiente:

SI LA FECHA DE EXPIRACION ES:

De 6 a 23 meses

PODRA SER UN PROGRAMA DE PRUEBA
COMUN:

De uno a dos intervalos de
prueba, pero no menos.

De 24 a 36 meses

De uno a dos intervalos de prueba por año.

De 37 a 48 meses

Un intervalo de prueba por año

De 49 a 60 meses

Un intervalo de prueba cada dos años

Cada lote seleccionado para el programa de estabilidades debe ser analizado en todas sus características químicas, biológicas y físicas.

9.1.2 Lineamientos para nuevos productos.

Deberá establecerse un esquema de estabilidades, el cual genere los suficientes datos que sirvan de soporte, para la apropiada asignación de fechas de expiración de nuevos productos.

Como mínimo deberá incluirse en el esquema de estabilidad lo siguiente:

Condiciones de Almacenaje de muestras

INTERVALO DE PRUEBA	REFRIGERACION	TEMPERATURA AMBIENTE	35°C	45°C	55°C	LUZ	25°C/ 75% HR.	35°C/ 85% HR.
Término - Corto								
Inicial		X						
6 semanas	X*	X	X	X	X*	X	X	X*
12 semanas	X*	X	X	X	X*	X	X	X*
6 meses	X*	X	X	X*		X*	X*	
Término Largo								
1 año	X*	X						
2 años	X*	X						
3 años	X*	X						
4 años	X*	X						
5 años	X*	X						

* Si es necesario.

El programa a término corto deberá ser utilizado antes de sacar al mercado los nuevos productos.

Las condiciones de almacenaje de las muestras por evaluar, podrán variarse ligeramente de acuerdo al equipo con el que cuenta el Laboratorio analítico, por ejemplo, las condiciones de temperatura acelerada de 45° C podrán eliminarse y compensar esta restricción utilizando en sustitución a los equipos de 35°C y 55°C, los equipos a 37°C y 50°C.

El programa a largo término deberá continuar hasta que sea establecida una fecha de expiración finita.

Los ensayos requeridos deberán ser específicos para los principios activos. Solo métodos de prueba debidamente validados deberán ser utilizados en el estudio de estabilidad de tal manera que aseguren la degradación que haya ocurrido.

9.2 CONSIDERACIONES GENERALES ACERCA DEL MEDICAMENTO

Previo al estudio de estabilidad deberán considerarse como mínimo los siguientes puntos acerca del medicamento que se va a evaluar:

- a) El granel del producto deberá ser completamente homogéneo. Cualquier variación entre las muestras individuales deberá ser mínima, puesto que si no se cumple lo anterior, habrá interferencias en la interpretación de los resultados en el estudio de estabilidad.
- b) El muestreo deberá ser efectivo.
- c) Los procedimientos analíticos utilizados para determinar las sustancias de prueba deberán ser validados

9.2.1 Deberá considerarse en el estudio de estabilidad la naturaleza física del medicamento, por ejemplo, si es un sólido, líquido, aceite, con objeto de decidir acerca de las condiciones de almacenaje.

Para seleccionar las condiciones a las que se someterá el medicamento deberá hacerse una revisión de la bibliografía oficial para establecerlas.

9.2.2 Para medicamentos que contengan principios activos lábiles o fácilmente hidrolisables u oxidables o que sea fácil predecir su camino de descomposición, deberán someterse a condiciones menos drásticas que para medicamentos con principios activos más estables.

Para conocer y predecir los probables caminos de descomposición de los principios activos en un medicamento deberá consultarse la bibliografía oficial de tal manera que previo al estudio de estabilidad se puedan predecir posibles reacciones químicas u otros factores que puedan afectar la estabilidad del medicamento

9.3 SELECCION DE CONDICIONES PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Para definir las condiciones a las cuales se someterá un medicamento para el estudio de estabilidad deberá considerarse como mínimo lo siguiente:

9.3.1 Proporcionar suficientes datos acerca del medicamento en el tiempo que se tenga programado.

9.3.2 En general, la descomposición de los medicamentos se incrementa con la temperatura, por lo que, la primera clase de condición a que debe ser sometido el medicamento es variar la temperatura.

Para elegir las temperaturas a las cuales el medicamento debe ser sometido, deberá considerarse lo siguiente, donde aplique:

Punto de fusión,

Punto de ebullición,

Presión de Vapor,

Sublimación,

Cualquier otra información disponible.

Por ejemplo, para un sólido con punto de fusión mayor a los 100°C las condiciones siguientes podrán ser utilizadas:

Como control: 0 - 4°C

20°C : Generalmente aceptada como temperatura ambiente.

37°C : Temperatura corporal.

45°C : Para una descomposición ligeramente acelerada

80°C : Para descomposición considerablemente acelerada.

9.3.3 Podrá utilizarse en forma combinada a las temperaturas con el parámetro humedad, por ejemplo, 37°C con una humedad relativa del 80%, el cual resulta un camino de descomposición común por vía hidrólisis en el caso de penicilinas.

9.3.4 Deberá considerarse que el seleccionar temperaturas bajas (menores a 45°C) no producirá resultados significativos rápidamente.

Por lo general, la mayoría de los medicamentos pueden ser sometidos a condiciones de 45°C durante dos o tres años, sin ningún cambio aparente.

- 9.3.5 Al someter los medicamentos a temperaturas de 80°C podrán esperarse resultados más rápidamente, sin embargo, para algunos medicamentos esta regla no aplica.
- 9.3.6 Deberá considerarse la existencia de medicamentos que son higroscópicos, por lo que al someterlos a condiciones diferentes de humedad relativa a temperatura ambiente podrán proporcionar información acerca de su estabilidad.
- 9.3.7 Deberá considerarse que el objetivo al seleccionar -- las condiciones en el estudio de estabilidad es producir descomposición en un tiempo razonable, sin introducir nuevas rutas de descomposición, las cuales sean improbables que ocurran bajo las condiciones normales de almacenaje y uso.
- 9.3.8 El parámetro temperatura sólo o combinado con humedad generalmente es de utilidad, por la información que proporciona en el programa de estabilidad a largo término.
- 9.3.9 Si dichas condiciones no producen la descomposición requerida, podrá efectuarse como alternativa, el estudio de estabilidad sobre una solución de la sustancia problema (ruta hidrólisis)

Por lo anterior, deberán elegirse las condiciones para la descomposición, debiéndose considerar pH, temperatura, tiempo de reacción, etc.

- 9.3.10 Otra ruta común de descomposición que deberá considerarse es la oxidación. Para lograrlo, podrá pasarse una corriente de oxígeno a través de una solución de

la sustancia problema y observar los resultados. Figura 9.

En varios casos, las reacciones podrán catalizarse -- por irradiación con luz ultravioleta y/o visible.

9.3.11 Deberán someterse los sólidos a tratamientos físicos como laminación, pulverización, etc. lo cual será indicativo de sólidos polimórficos.

FIGURA # 9

CONDICIONES DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

SOLIDOS

Temperatura	-	0°C, 20°C, 37°C, 37°C/80% HR., 45°C, 80°C
Humedad	-	32, 52, 66, 76, 84 y 93% HR. a temperatura ambiente.
Tratamientos Físicos.	-	Laminación, pulverización, etc.

SOLUCION

pH	-	1, 3, 5, 7, 9 y 11 a las siguientes temperaturas: 20°C, 50°C y reflujo.
Luz*	-	Ultravioleta (254 nm y 366 nm) y visible a temperatura ambiente.
Oxidación *	-	Con corrientes de oxígeno, algunas veces en presencia de luz ultravioleta y/o visible a temperatura ambiente.

(*) En general, estas condiciones son aplicables solo a soluciones con pH en los cuales exista descomposición mínima.

En todos los casos, deberán tomarse las muestras para su análisis después del período de tiempo establecido en el programa de estabilidades.

9.4 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD CON LAS CONDICIONES SELECCIONADAS.

9.4.1 Deberán someterse cantidades suficientes del medicamento a las condiciones seleccionadas.

9.4.2 Los envases utilizados deberán ser los mismos que su presentación comercial

9.4.3 Deberá establecerse el procedimiento y materiales a utilizar en el tratamiento físico durante diferentes períodos de tiempo.

9.4.4 La Luz ultravioleta y visible podrá conseguirse por exposición del medicamento bajo estudio a la luz natural o en el caso de luz ultravioleta radiaciones de longitud de onda corta (254 nm) o larga (366 nm)

9.4.5 Las cantidades utilizadas en el estudio de estabilidad dependerán de su análisis en los intervalos de tiempo establecidos (1,2,3,6,12,24,48 y 60 meses) y para los análisis requeridos.

9.4.6 Las soluciones o suspensiones que no se sometan en sus envases comerciales, deberán ser contenidos en envases de vidrio, para no complicar las rutas de descomposición debida a extracciones a partir de los envases, tapones o tapas de plástico.

9.4.7 La susceptibilidad de las soluciones a la oxidación o irradiación puede ser convenientemente estudiadas -

usando diferentes clases de aparatos fotoquímicos.

9.5 TECNICAS ANALITICAS UTILIZADAS EN LAS MUESTRAS SOMETIDAS A ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

9.5.1 Las muestras sometidas a estudios de estabilidad debe rán ser analizadas cualitativa y cuantitativamente - con objeto de saber su pureza, detectando cualquier - impureza presente.

Por consiguiente, deberán utilizarse métodos analíticos sensibles y debidamente validados como se indica en el capítulo 3.

9.5.2 La forma de detectar cambios físicos y/o químicos podrá ser de la manera siguiente:

9.5.2.1 Observación.- si el medicamento ha cambiado en el color o adquirido un olor diferente o que haya ocurrido algún cambio obvio en su apariencia.

9.5.2.2 Exámen espectrofotométrico- Con corrimientos de espectros infrarrojo y ultravioleta de las muestras sometidas al estudio de estabilidad, para verificar cambios.

9.5.2.3 Deberán corroborarse los puntos de fusión, puntos de ebullición, etc., para detectar posibles cambios.

9.5.2.4 Deberán efectuarse exámenes preliminares cromatográficos para observar el grado de descomposición que haya ocurrido, por ejemplo, utilizando la cromatografía en capa fina.

9.5.2.5 Deberá contarse con técnicas cuantitativas -
indicadoras de la estabilidad del medicamento y que-
detecten la descomposición química como son la cromatografía de líquidos de alta presión, cromatografía de gases o métodos como el espectrofotométrico o colorimétrico.

9.6 EVALUACION DE RESULTADOS

En la planeación y evaluación de los estudios de estabilidad, son importantes los resultados obtenidos, puesto que serán significativos para la decisión final acerca del producto.

Dichos resultados deberán servir para establecer las condiciones de almacenaje así como para determinar la fecha de expiración del medicamento.

10.- LABORATORIOS AUXILIARES ANALITICOS, MAQUILADORES

Y

PROVEEDORES

10.1 PROGRAMAS DE CONTROL

10.1 INSPECCIONES

10.3 EVALUACIONES

10.- LABORATORIOS AUXILIARES ANALITICOS, MAQUILADORES

Y

PROVEEDORES

10.1 PROGRAMAS DE CONTROL

El Laboratorio de Control de Calidad a través de sus procedimientos, deberá generar datos y estadísticas para que con su debida interpretación permita efectuar la toma de decisiones apropiada en el ámbito de producción.

El responsable del Laboratorio Analítico deberá ofrecer - elementos para modificar los procedimientos de elaboración en alguna parte o en la totalidad de su desarrollo, deberá contemplar modificaciones en los equipos, en la elección de materias primas adecuadas así como proveedores -- idóneos.

El Laboratorio Analítico deberá conocer el grado de calidad que tienen sus proveedores y maquinadores, así como - la garantía que poseen los Laboratorios Auxiliares a los que recurre.

El Laboratorio Analítico deberá evaluar las empresas e -- instituciones que coadyuvan a la Industria Farmacéutica - en el manejo de nueva tecnología, procesos, control de calidad y suministros de materias primas y materiales, así como constatar que dichos establecimientos estén autorizados por las autoridades correspondientes y que estén capacitados para prestar servicios técnicos de Control de Calidad y/o producción, constatando y garantizando públicamente la calidad.

A los Laboratorios Auxiliares Analíticos podrá solicitársele su servicio como Laboratorio de Tercera ante Dependencias Gubernamentales (S.S.A, IMSS, ISSSTE, etc.)

Podrán supervisar la calidad de muchos de los productos - registrados ante la S.S.A, sin embargo, los Laboratorios-

Auxiliares Analfticos al igual que los maquiladores no deberán, en ningún momento sustituir los controles internos practicados por la empresa, sino que deberán fungir como colaboradores de la misma, apoyando con su experiencia, - sistemas y técnicas utilizadas, equipo, tecnología, instalaciones, etc.

Debido a que los Laboratorios Auxiliares Analfticos, Maquiladores y Proveedores tienen parte de la responsabilidad de la calidad de los medicamentos, deberá el Responsable del Laboratorio Analftico seleccionarlos en base a - evaluaciones profundas hechas a cada uno de ellos, estableciendo procedimientos para el control de los mismos.

Deberán realizarse visitas de Inspección con la finalidad de que el Laboratorio de Control de Calidad certifique la calidad de sus proveedores, verifique la confiabilidad de los Laboratorios auxiliares analfticos, certifique y participe en la autorización de contratos de maquila y participe en todos aquellos aspectos que afecten la calidad del producto.

Durante la duración del contrato con maquiladores, solicitud de análisis a laboratorios auxiliares y consumo a proveedores deberán implementarse programas para supervisar operaciones de maquila, análisis requeridos y controles a materias primas y materiales respectivamente.

El Responsable del Laboratorio Analftico deberá establecer:

Programas de supervisión de las operaciones de los maquiladores

Programas de Control a Proveedores para conocer su confiabilidad

bilidad en cuanto al suministro de materias primas y materiales, las cuales deberán cumplir con las especificaciones establecidas. Para ello deberá contar con especificaciones previamente establecidas de dichos materiales y materias primas.

Programas de Control a Laboratorios Auxiliares analíticos para corroborar su confiabilidad.

Programar visitas periódicas a las instalaciones de los Laboratorios Auxiliares Analíticos, maquiladores y proveedores y hacer uso de los cuestionarios de calidad.

Evaluaciones a los Laboratorios Analíticos Auxiliares, incluyendo la asesoría técnica que proporcionan, programas de entrenamiento, disponibilidad de sustancias de referencia y papel que desempeñan como Laboratorios de Tercera.

10.2 INSPECCIONES

En general, en los programas de inspección a los Laboratorios Auxiliares, Maquiladores y Proveedores Analíticos deberán cumplir con los siguientes requisitos como mínimo:

10.2.1 Deberán contar con las instalaciones adecuadas y con personal debidamente entrenado, con objeto de obtener resultados analíticos confiables.

10.2.2 Los Laboratorios deberán ser diseñados (o adaptados), equipados y mantenidos para satisfacer las operaciones que van a ser realizadas en ellos.

*10.2.3 Se deberá dar atención especial a:
No deberá existir contaminación cruzada dentro del Laboratorio y/o entre el Laboratorio y las áreas de fabricación.*

*Deberán existir dispositivos para eliminar sobran-
tes y efluentes, incluyendo campana para gases.*

*Deberán existir espacios suficientes para almacenar
reactivos, equipo, muestras, documentación, etc.*

*Deberán existir áreas suficientes y separadas para
la fabricación, acondicionamiento y almaceñ de ma-
teriales y productos.*

*El Laboratorio Analítico deberá contar con áreas -
separadas para las pruebas físicas, químicas y mi-
crobiológicas.*

*El personal deberá ser capacitado y calificado pa-
ra llevar a la práctica correcta el trabajo que to
ma a su cargo.*

*Deberá haber programas de entrenamiento para el -
personal a todos los niveles.*

*El equipo existents deberá recibir servicio de man-
tenimiento y ser calibrado o verificado por perso-
nal capacitado a intervalos de tiempo adecuados, -
debiéndose conservar los registros.*

*Los métodos analíticos utilizados deberán estar de-
bidamente validados, para garantizar los resultados
obtenidos.*

*Los procesos utilizados por los maquiladores y pro-
veedores deberán estar debidamente validados.*

Los procedimientos de operación de cada equipo de-

berán estar disponibles.

El equipo sensible deberá tener protección adecuada contra humedad, temperatura y vibración.

El equipo, líneas de acondicionamiento, áreas de fabricación, etc., deberán estar debidamente identificadas.

Deberán existir sistemas de alarma que indique fallas importantes en los servicios.

Deberán contar con especificaciones debidamente fundamentadas.

Deberán contar con Procedimientos para la preparación de estándares de referencia, soluciones, reactivos, medios de cultivo, etc., mismos que deberán ser preparados por personal competente, además de contar con procedimientos para su conservación.

Deberán estar identificados y ser almacenados apropiadamente.

Deberá existir orden y limpieza para obtener mejores resultados

Deberán existir Medidas de Seguridad y darle seguimiento a las mismas.

10.3 EVALUACIONES

El responsable del Laboratorio Analítico deberá implemen-

tar sistemas de evaluación, a los Laboratorios Auxiliares A
naliticos, Maquiladores y Proveedores a los cuales les soli
cite sus servicios.

En general, deberán hacerse las evaluaciones convenientes a
los siguientes puntos como mínimo:

10.3.1 Personal

10.3.1.1 El personal responsable de la manufactura -
y/o del control de calidad de los medicamentos maqui
lados y/o analizados y/o adquisiciones de materias -
primas y materiales deberán tener educación cientifi
ca, capacitación, entrenamiento y la experiencia re-
querida.

10.3.1.2 Deberá existir el número suficiente de per-
sonas para las operaciones de manufactura y/o control
de calidad de acuerdo a los procedimientos estableci
dos y especificaciones .

10.3.1.3 El personal deberá estar capacitado para --
las operaciones que realiza y mantener estandares al
tos de calidad.

10.3.2 Local

10.3.2.1 Los medicamentos deberán ser fabricados,- -
acondicionados y/o analizados en un local convenien
te para estos propósitos.

10.3.2.2 Operaciones compatibles podrán llevarse a -
cabo en la misma área o en áreas adyacentes.

10.3.2.3 Las áreas de trabajo deberán ser adecuadas-
existiendo orden y colocación lógica de equipo y mate

riales para minimizar los riesgos de confusión entre diferentes medicamentos o sus componentes.

10.3.2.4 Deberá verificarse el control de la posibilidad de contaminación cruzada debida a medicamentos o a sustancias.

10.3.2.5 Deberán verificarse los seguimientos de las órdenes de fabricación y/o procedimientos analíticos para evitar riesgos en cuanto a la omisión de cualquier paso de manufactura y/o control.

10.3.2.6 El local deberá cumplir con todos aquellos aspectos físicos que puedan afectar la calidad y seguridad de los productos maquilados, analizados y/o productos que proveen.

10.3.2.7 Las construcciones deberán estar diseñadas y construidas para prevenir la entrada de animales e insectos. Las superficies (paredes, pisos y techos) deberán ser lisas y libres de grietas, no deberán desprender partícula, deben permitir fácilmente la limpieza y desinfección.

10.3.2.8 Deberá existir adecuada iluminación, ventilación y si es necesario, aire acondicionado, para mantener una temperatura satisfactoria y humedad relativa correcta, de tal manera que no se afecten el producto o los componentes durante la manufactura y almacenaje, o la exactitud y funcionalidad de análisis, instrumentos y equipo de laboratorio.

10.3.3 Areas de Almacenamiento

10.3.3.1 Deberán contar con espacio adecuado para las áreas de almacenamientos con iluminación conve -

niente, limpieza y orden deberá existir para la colocación y almacén de materiales y productos, y cuando sea necesario mantenerlos bajo condiciones controladas de temperatura y humedad.

10.3.3.2 Las áreas deberán estar separadas convenientemente y efectivamente con barreras físicas.

10.3.3.3 Las áreas especiales separadas deberán estar disponibles para almacenar:

Sustancias que presentan riesgos de explosión o fuego.

Sustancias tóxicas o dañinas.

10.3.4 Equipo

10.3.4.1 El equipo de manufactura deberá estar diseñado, colocado y mantenido de tal manera que:

Sea conveniente para su uso,

Facilite su limpieza

Minimice el riesgo o confusión o la omisión de pasos del proceso.

10.3.4.2 Las operaciones que se realicen en aparatos deberán ser controladas por medio de registros, calibraciones iniciales y verificaciones a intervalos de finidos con métodos convenientes.

10.3.5 Higiene

10.3.5.1 El local deberá ser mantenido de acuerdo con los estándares de higiene emitidos por la Autoridad Sanitaria, deberán contar como mínimo con lo siguiente:

Áreas limpias, intervalos de limpieza (Registro)

Procedimientos de limpieza y materiales utiliza-

dos para dicha operación

Personal asignado y responsable para las operaciones de limpieza.

No deberán permitirse prácticas no higiénicas.

10.3.6 Materias Primas y Materiales

10.3.6.1 Deberán contar con inventarios de todas las materias primas utilizadas en la fabricación y/o acondicionamiento así como registros adecuados de los mismos.

10.3.6.2 Las materias primas y materiales deberán estar debidamente identificados y almacenados.

10.3.7 Operaciones de Manufactura y Control.

Las operaciones de manufactura y control deberán ser supervisadas para asegurar la calidad de los productos:

Limpieza.-Previo a cualquier operación de manufactura deberá verificarse que todos los aparatos y equipos usados en la operación estén limpios y/o esterilizados como se requiera. Esta información deberá aparecer en los expedientes del producto.

Identificación de equipo y envases, la cual deberá ser clara y legible.

Inspecciones en los procesos de fabricación, y - - acondicionamiento.

Deberán contar con registros de todos los pasos de fabricación y acondicionamiento.

10.3.8 Procedimientos de Producción y Control de Calidad.

Deberá existir la documentación relacionada con los procedimientos de Fabricación y Control para cada lo

te de producto bajo la supervisión de personal competente y responsable.

10.3.9 Expedientes de Producción y Control de Calidad.

Los expedientes deberán mostrar la historia completa de cada lote de producto, en el cual se corrobore que fueron fabricados y analizados de acuerdo a los procedimientos de fabricación e instrucciones establecidas.

10.3.10 Materiales de Acondicionamiento

Deberán estar almacenados y manejados adecuadamente y evitar el mezclar tales materiales.

El acceso a los materiales de acondicionamiento debe ra estar restringido a personal autorizado.

10.3.11 Sistema de Control de Calidad

Deberá corroborarse la existencia de este departamento y sus funciones como es, controlar todos los componentes y materiales, todos aquellos aspectos de las operaciones de manufactura, la calidad y estabilidad de los productos.

El departamento de Control de Calidad deberá cumplir como mínimo con los requisitos marcados en los capítulos 1 al 11.

Las evaluaciones a los Laboratorios Auxiliares Analíticos, Maquilladores y Proveedores acerca de los puntos antes mencionados podrá efectuarse en visitas periódicas a sus instalaciones y valiéndose del uso de cuestionarios.

11.1 CONTROLES INTERNOS

11.2 SALUD Y SEGURIDAD

11.3 ALMACENAMIENTO DE PRODUCTOS QUIMICOS
Y BIOLÓGICOS

11.4 EQUIPO DE SEGURIDAD

El Laboratorio de Control de Calidad deberá estar sujeto a ciertas normas de seguridad que le permitan efectuar cualquier operación sin riesgos.

Deberá establecerse la práctica de Primeros Auxilios en caso de quemaduras, aspiración de solventes, vapores irritantes, ingestión de sustancias tóxicas; y contar con botiquines que contengan medicamentos y materiales de curación (39).

Debido a que el personal Analítico frecuentemente maneja equipo eléctrico así como sustancias explosivas, tóxicas e inflamables deberá protegerse y entrenarse en el uso de extinguidores, primeros auxilios y equipos de seguridad (33)

Deberá darse seguimiento al uso de guantes de carnaza para proteger al personal de accidentes por vidrio; de igual manera deberán usarse anteojos de seguridad y mascarillas al trabajar en ciertas actividades de Laboratorio Analítico (33).

Además del Personal Analítico, las personas encargadas de hacer el muestreo deberán usar también el equipo de seguridad así como dar seguimiento a todas las Medidas de Seguridad establecidas

11.1 CONTROLES INTERNOS

Deberán existir en el Laboratorio de Control de Calidad li neamientos que controlen las operaciones que se efectúan en el mismo; de tal manera que se enfoquen a los cuidados de la salud del personal que labora en el mismo.

Como Controles Internos del Laboratorio Analítico deberá establecerse como mínimo lo siguiente:

11.1.1 Todos los envases que almacenen solventes deben ser identificados con una etiqueta apropiada.

- 11.1.2 Si un solvente es usado para la limpieza de las mesas, máquinas o cualquier mobiliario, la etiqueta - deberá contener detallada y claramente la descripción del solvente y un rótulo de "solo para limpieza"
- 11.1.3 Envases pequeños de solventes pueden identificarse sólo con la descripción del solvente en su etiqueta.
- 11.1.4 Solo se usarán envases seguros, con tapas que protejan contra el fuego para el almacenamiento de -- solventes en áreas de trabajo.
- 11.1.5 En base al tamaño del área de trabajo deberá establecerse la cantidad máxima tolerable de envases - que contengan solventes.
- 11.1.6 Todos los solventes deberán ser almacenados en forma ordenada y dando suficiente espacio, para evitar accidentes o contaminaciones que puedan afectar la seguridad del personal y de las instalaciones.
- 11.1.7 En el área destinada al almacén de solventes no deberá existir material de desecho.
- 11.1.8 Todos los cancelos que contengan los reactivos o - materiales en general deberán estar identificados - apropiadamente.
- 11.1.9 No deberán cubrirse de ninguna forma las etiquetas que contengan la identificación de los reactivos o materiales en general.

- 11.1.10 Todos los reactivos deberán identificarse en el -- cuerpo del envase, no en la tapa; a excepción de -- los tambores de solventes que tengan tapas removi -- bles, éstos deberán estar identificados en ambos la dos, tanto en la tapa como en un costado del tambor
- 11.1.11 Cuando un envase de reactivo este vacio todas las - etiquetas deberán quitarse antes de volver a usar - dichos envases.
- 11.1.12 Las cajas de cartón que tengan reactivos existen - tes en el área de trabajo deberán estar bien cerradas
- 11.1.13 Todos los materiales almacenados en el Laboratorio Analítico y/o almacén donde se tiene el "stock" de - materiales y reactivos deben ser almacenados en en - vases bien cerrados con su identificación correspon - diente haciendo uso de etiquetas apropiadas.
- 11.1.14 Todo el equipo de Laboratorio debe ser aseado regu - larmente.
- 11.1.15 Todas las conexiones (eléctricas, vapor, agua, - - etc.) existentes en el Laboratorio Analítico deben - estar alejados de las áreas donde se almacenan reac - tivos.
- 11.1.16 Todas las secciones analíticas deberán estar li -- bres de herramientas de trabajo innecesarias como - material en exceso que no se esté utilizando o per - tenencias personales o bien cualquier material ex - traño al Laboratorio de Control de Calidad.

- 11.1.17 Las puertas de las secciones de trabajo deberán -
mantenerse cerradas.
- 11.1.18 Deberá evitarse el colocar cintas adhesivas con no
tas o cualquier signo en las paredes, puertas y equi
po del Laboratorio.
- 11.1.19 El Personal que labora en el Laboratorio Analítico
deberá evitar el uso de alhajas.
- 11.1.20 El personal no deberá usar barniz en las uñas o --
uñas artificiales.
- 11.1.21 Para permanecer en áreas analíticas o en áreas pro
ductivas el personal deberá cubrirse el cabello con
una cubierta autorizada (cofia)
- 11.1.22 Para permanecer en áreas de prueba o en áreas pro
ductivas el personal deberá cubrirse con mascarilla
- 11.1.23 El personal deberá utilizar los uniformes estable
cidos para cada tipo de área analítica.
- 11.1.24 No podrá tenerse en el Laboratorio Analítico nin--
gún tipo de alimento.
- 11.1.25 No se permitirá fumar en ninguna área del Laborato
rio Analítico.
- 11.1.26 Deberá mantenerse siempre orden en el trabajo.
- 11.1.27 Deberá eliminarse cualquier objeto innecesario de
las áreas de trabajo del Laboratorio Analítico.

- 11.1.28 Deberán estudiarse los procedimientos para deshacerse de cosas que no usen o bien que no se necesiten.
- 11.1.29 Deberá asignarse un lugar apropiado para cualquier objeto movable; esto incluye herramientas, utensilios de limpieza, prendas de vestir, alimentos, cepillos, etc., propiedades personales.
- 11.1.30 Deberán informarse a todo el Personal que labora en el Laboratorio Analítico acerca del lugar en que se colocará todo objeto del Laboratorio; debiendo el personal mantener dicho orden colocando los objetos en su lugar cuando no se usen.
- 11.1.31 No deberán comprarse objetos que no se usen en el Laboratorio Analítico. En caso de que se necesiten temporalmente, han de removerse cuando ya no se usen.

11.2 SALUD Y SEGURIDAD

El personal del Laboratorio Analítico deberá practicar buenos hábitos de Higiene y Salud, con la finalidad de mantener un Laboratorio Analítico seguro, confiable y con un medio ambiente saludable para la realización satisfactoria de las actividades que ahí se efectúen (41)

En el Laboratorio Analítico deberá establecerse como mínimo un Programa que exija el tener un Medio Ambiente sano y seguro.

Los siguientes elementos deberán considerarse:

11.2.1 Política y Responsabilidad

11.2.1.1 Deberá establecerse la política de seguridad dentro del Laboratorio.

11.2.1.2 Deberán asignarse estas responsabilidades directas a los Supervisores del Laboratorio.

11.2.2 Administración y Control

11.2.2.1 Deberá existir un Coordinador de Seguridad el cual tiene como responsabilidades el coordinar, proporcionar programas y evaluar las prácticas de seguridad.

11.2.2.2 Deberá existir un Comité Administrativo enfocado a la Salud y a la seguridad, el cual deberá detectar los problemas que se presentan en el Laboratorio.

11.2.2.3 Deberá proporcionarse todo tipo de facilidades para las inspecciones necesarias relacionadas con la seguridad del Personal.

11.2.2.4 Deberán revisarse todos los nuevos proyectos del Laboratorio con objeto de ver si afectarán o no a la salud y seguridad del Personal.

11.2.2.5 Se deberá contar con un Manual de Seguridad y se le dará a conocer a todo el Personal.

11.2.2.6 Deberán reportarse cualquier tipo de accidente ocurrido al personal así como investigar hasta encontrar la causa que lo provocó.

11.2.2.7 Deberán hacerse exámenes médicos anuales como mínimo al Personal del Laboratorio Analítico.

11.2.2.8 Deberá reportarse cualquier anomalía que -
pueda causar un accidente así como investigar con -
objeto de proporcionar una acción correctiva.

11.2.2.9 El Personal del Laboratorio de Control de
Calidad deberá cumplir fielmente con todas las nor-
mas de Seguridad de la empresa, de la Secretaría del
Trabajo y Previsión Social y otras si las hubiere.

11.2.3 Controles Generales de Situaciones Peligrosas

11.2.3.1 Deberán establecerse para el Laboratorio--
Analítico, todos los controles necesarios que garan-
tizen seguridad en dicho lugar.

11.2.3.2 Deberá conectarse a tierra todo el equipo-
eléctrico con objeto de protegerlo.

11.2.3.3 Deberá establecerse un plan de evacuación-
del lugar para casos de emergencia así como hacer -
simulacros del mismo, indicando claramente las sali-
das y forma en que se deberán hacer, dependiendo del
punto que se haya visto afectado.

11.2.3.4 El piso del Laboratorio Analítico deberá -
cumplir con los estándares de construcción, de tal-
manera que cumplan con ciertas condiciones para que
sean seguros.

11.2.4 Deberá existir un control sobre sustancias, tanto -
de tipo químico como biológico.

11.2.4.1 Deberá existir un sistema de información,-
distribución y centralización de datos que contro-
len las sustancias químicas y biológicas con objeto
de tener un lugar seguro de trabajo.

11.2.4.2 Deberá establecerse la política a seguir - para el manejo de sustancias carcinógenas, mutágenas y teratógenas.

11.2.4.3 Deberá establecerse la forma de almacenaje de las sustancias inflamables.

11.2.4.4 Deberán establecerse los cuidados a seguir para cada caso específico de reactivos químicos o biológicos.

11.2.4.5 Deberá controlarse todo contaminante que se produzca durante la realización de las técnicas analíticas.

11.2.5 Prevenciones para el Personal

11.2.5.1 Deberá el Personal usar y cuidar el equipo de seguridad con la finalidad de protegerse de cualquier sustancia dañina.

11.2.5.2 Deberán existir en el Laboratorio Analítico regaderas para casos de emergencia así como lavador de ojos.

11.2.5.3 Deberá evitarse dentro del Laboratorio Analítico el consumo de cigarros, bebidas y alimentos.

11.2.6 Protección contra el fuego.

11.2.6.1 Deberá existir un suministro de agua dentro del Laboratorio Analítico.

11.2.6.2 Deberán existir sistemas de alarmas, así como sistemas de rocofo.

11.2.6.3 Deberán establecerse procedimientos, así como ejercitar el uso de extinguidores contra el fuego; de igual manera tales aditamentos deberán inspeccionarse periódicamente para verificar su funcionalidad.

11.3 ALMACENAMIENTO DE SUSTANCIAS QUIMICAS Y BIOLÓGICAS

El responsable del Laboratorio Analítico deberá hacer un análisis de las instalaciones, de las operaciones que realizan y de los riesgos existentes.

Por lo que deberá establecer las Regulaciones de Seguridad considerando sus características y su especificidad para las instalaciones, además de establecer Regulaciones para la capacitación del Personal en relación al manejo de las sustancias químicas y biológicas.

11.3.1 LOCAL

El local asignado al Laboratorio Analítico deberá cumplir con las especificaciones marcadas en el capítulo 2, además deberá contar como mínimo con lo siguiente:

Anaqueles para la colocación de los reactivos

Sistemas para prevención y defensa contra incendios: agua, extintores, etc.

Sistemas de alarma para detección de peligro.

11.3.2 Deberán extremarse las precauciones en las siguientes actividades:

11.3.2.1 Manejo de productos químicos y biológicos.

11.3.2.2 Deberá pipetearse correctamente los reactivos mediante el uso de propipetas, perillas, etc. -

Nunca deberá hacerse con la boca.

11.3.2.3 Deberán trasvasarse los reactivos químicos bajo campanas de extracción y los reactivos biológicos bajo campanas de flujo laminar.

11.3.3 Debido a que en el Laboratorio Analítico se manipulan productos químicos y biológicos, el personal que labora está expuesto a los siguientes riesgos, en forma individual o bien combinación con ellos:

Explosión

Incendio

Intoxicación o quemaduras por Reactivos Químicos o Biológicos

Asfixia por carencia de oxígeno

Daños por reactivos que se evaporan

Daños por reactivos que se derraman

Contaminación de los reactivos

Contaminación del medio ambiente

Reacciones violentas, etc.

El Laboratorio Analítico deberá tomar las medidas preventivas--pertinentes contra dichos riesgos para responder en forma eficaz en caso de accidente.

Razón por la cual, el almacenamiento de reactivos deberá concentrarse en áreas específicas considerándose el riesgo, los medios para afrontarlo y la vigilancia preventiva.

Cabe señalar que al establecer las Medidas de seguridad se deberá observar que las mismas se cumplan.

11.4 EQUIPO DE SEGURIDAD

En el Laboratorio Analítico deberá existir como medida pre

ventiva equipo de seguridad con objeto de proteger al personal así como al local.

11.4.1 Como protección contra incendios deberá existir como mínimo: (12)

Protección con agua

Extintidores

Alarmas

Equipos Auxiliares

Mangueras

Rociadores

11.4.2 Como protección al Personal que labora en el Laboratorio Analítico deberá contar con equipo para:

Protección de ojos.- Deberán ser de acuerdo a la operación que se realice: anteojos de policarbonato o acetatos para protegerse de la luz ultravioleta, para protegerse de sustancias extrañas o químicas deberán usarse anteojos de policarbonato. Aparte para casos de accidentes deberá tenerse un lavador de ojos, el cual deberá contener solución salina estéril isotónica.

Protección de los ojos.- Deberán ser de diferentes tamaños y materiales de acuerdo a la actividad que se vaya a efectuar y deberán ser efectivos en diferentes bandas de frecuencia, por lo que es importante seleccionar el correcto aparato protector.

Monitores de Radiación

Campanas de extracción de vapores

Uniformes especiales.- Los cuales deberán proteger en general; por ejemplo, contra agua, reactivos o cualquier otro material que se maneja en la Industria farmacéutica; así como contra el calor y fuego en ciertas áreas del Laboratorio Analítico.

Guantes.- Deberán ser de diferentes tamaños y materiales de acuerdo a la actividad que se vaya a efectuar. Los guantes de plástico normalmente se deben utilizar para protegerse contra el agua, solventes altamente polares, productos biológicos, etc., guantes de pliestireno o PVC contra solventes de baja polaridad; guantes de elastomeros deberán usarse contra solventes clorinados. Guantes de asbesto protegerán contra el calor y la abrasión.

Cascos de Seguridad y botas protectoras como parte del equipo que deberá usar el personal que muestrea.

Para Protección de las vías respiratorias, filtros contra el polvo y/o vapores dañinos o bien mascarillas que proporcionen oxígeno.

Cofias.

Para que las Medidas de Seguridad sean eficaces continuas y vigentes es fundamental la Capacitación del Personal a todos los niveles, acerca de todas las actividades.

Dicha capacitación deberá consistir en Cursos Teórico-Prácticos, por ejemplo:

Cursos Teóricos:

Operaciones que impliquen manejo de materiales peligrosos (reactivos, fuego, etc.)

Seguridad General

Defensa contra incendios (Prevención y Extinción)

Primeros Auxilios

Planes de Urgencia

Cursos Prácticos:

Ejercicios de extinción con fuego

Simulacros de Emergencia

Simulacros de Primeros Auxilios

*Para ser eficaz esta capacitación, ésta deberá ser continua y -
cíclica.*

R E S U M E N

Dado que la situación en México es aún incipiente en lo que se refiere al establecimiento de normas de GLP_s en la Industria -- Químico Farmacéutica, el presente trabajo señala requerimientos básicos a considerar en un Laboratorio Analítico, mismos que podrán ser adaptables según las necesidades propias de cada Laboratorio con el propósito de asegurar que todos los productos que se fabrican en la Industria Farmacéutica posean la calidad, con concentración, pureza y seguridad para el fin social al que fueron destinados.

En forma general, se señala por medio de un Manual la necesidad de implementar las GLPs como un sistema que se requiere para la obtención de productos farmacéuticos adecuados, haciendo al Laboratorio de Control de Calidad el responsable directo de la implementación y seguimiento de las GLP_s.

En este manual de GLP_s se indican requerimientos básicos, los cuales comprenden:

- 1.- La Organización y Personal del Laboratorio de Control de Calidad en la Industria Farmacéutica.
- 2.- El diseño, construcción y ubicación de las diferentes áreas del Laboratorio de Control de Calidad.
- 3.- Las características de las especificaciones, los procedimientos analíticos y protocolos de análisis.
- 4.- La Documentación y registros de los controles efectuados a los productos farmacéuticos.
- 5.- Las técnicas y consideraciones en el muestreo de productos farmacéuticos y sus componentes.

- 6.- *Las consideraciones y manejo de las sustancias de referencia, reactivos y soluciones utilizadas en los procedimientos analíticos.*
- 7.- *Las revisiones y calibraciones de los instrumentos y equipos analíticos que se utilizan.*
- 8.- *Los cuidados para los animales del Laboratorio que se utilizan en las pruebas biológicas para los medicamentos.*
- 9.- *Los estudios de estabilidad de los medicamentos para determinar fechas de caducidad así como condiciones de almacenaje.*
- 10.- *Las evaluaciones y controles a los Laboratorios Auxiliares-Analíticos, Maquiladores y Proveedores.*
- 11.- *Las medidas de seguridad inherentes al Laboratorio de Control de Calidad.*

En todos y cada uno de los puntos antes señalados en el Manual - se manifiesta, el conocimiento profundo de la Buena Práctica de Laboratorio, la cual avala los resultados analíticos y por ende los juicios de calidad que emite todo Laboratorio de la Industria Química Farmacéutica, garantizando así al usuario la calidad, seguridad, eficacia y confiabilidad de los Medicamentos que fabrica.

C O N C L U S I O N E S

Actualmente, la situación en México es incipiente en lo que se refiere al establecimiento de normas de GLP_s en la Industria Farmacéutica, sin embargo, después de haber realizado una revisión bibliográfica y considerando la situación actual de la Industria Química Farmacéutica en México establezco un Manual con los requerimientos básicos de GLP_s aplicables y adaptables según las necesidades de cada Laboratorio Analítico, enfocados a garantizar la calidad de los medicamentos.

El implementar las GLP_s en la Industria Farmacéutica redituará beneficios, puesto que servirá de apoyo para las funciones que realice el Laboratorio de Control de Calidad, notándose incrementos en la Calidad de los Medicamentos.

Las GLP_s establecen un sistema para el Laboratorio de Control de Calidad enfocado a la obtención de medicamentos con calidad y seguros para el usuario.

Lo anterior lo logra al combinar procedimientos destinados a producir calidad en los productos farmacéuticos.

Es decir, las GLP_s amparan las actividades diversas del Laboratorio Analítico, responsable de verificar la calidad de los productos farmacéuticos.

Las GLP_s detallan Procedimientos para evaluar al Personal que participa y/o emite los juicios de calidad, de igual manera proporciona las bases para establecer una Organización funcional en el Laboratorio de Control de Calidad de manera tal que trabaje como una Unidad.

Establece áreas definidas, seguras y funcionales, las cuales garantizarán los resultados analíticos que ahí se obtengan.

Considera básica la Documentación de un Laboratorio Analítico- puesto que reflejará la historia y el Control de Calidad que ampara a cada producto farmacéutico, y que determinará su confiabilidad hacia el usuario.

Señala la importancia de los métodos estadísticos en la obtención de muestras representativas de los lotes de productos, en la cual se basarán los juicios de calidad.

Se considera, la importancia de los análisis de los productos farmacéuticos, cuya confiabilidad se garantizará cuando se validen los procedimientos analíticos; se validen y se dé mantenimiento preventivo a los instrumentos y equipo analítico, y se cuente con sustancias de referencia, reactivos y soluciones que sean confiables al utilizarse en toda Metodología Analítica.

Considera la importancia de las pruebas biológicas que requieren animales de laboratorio, las cuales reflejarán finalmente la -- respuesta biológica del usuario. Por lo que garantizan la inocuidad de los medicamentos que requieran de este tipo de pruebas.

Establece la fecha de caducidad de los medicamentos, así como-- las condiciones de almacenaje con objeto de que solo medicamentos con la concentración, pureza, inocuidad y calidad requerida--aparezcan en el mercado para el consumo de los usuarios.

Evalúa a los Laboratorios Auxiliares Analíticos, Maquiladores y Proveedores que coadyuvan con la Industria Química Farmacéutica en todos aquellos parámetros que puedan afectar en la calidad - del producto final.

Hace patente la necesidad de contar con medidas de seguridad para el personal que labora en el Laboratorio analítico, así como para los productos farmacéuticos que se manejan.

Por lo anterior, se observa que la implementación de las GLP_s-- asegura que los medicamentos manufacturados en la Industria Química Farmacéutica tengan la calidad, pureza, concentración, identidad y seguridad que se requiere para el fin al que fueron destinados.

Permitiendo emitir juicios de calidad acerca de las operaciones de fabricación como es la manufactura, acondicionamiento, empaque así como de las operaciones de control de calidad como son las pruebas analíticas químicas, microbiológicas, biológicas y físicas que se realizan a los productos farmacéuticos y a sus componentes.

Es de señalar, que el Responsable del Laboratorio de Control de Calidad, así como el personal que labora en esta área den seguimiento a las GLP_s y puesto que es fundamental dicho cumplimiento, se considera la necesidad de contar con personal con estudios reconocidos como científicos así como el estar capacitados para desarrollar sus funciones adecuadamente.

La finalidad de las GLP_s es obtener medicamentos que cumplan la función a la que fueron destinados para beneficio de la comunidad.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- BENNEY, TERRY L.,
 "Drug Product Quality as Viewed by Quality Assurance Personnel"
Journal of the American Pharmaceutical Association,
 16 (11), 601-602,
 Noviembre (1976)

- 2.- BUDDLE G.C.,
 "Stability Testing of Drug Substances at the Pre-development Stage"
International Journal of Pharmaceutical Technology & Product Manufacture
 2 (3), 28-31,
 Octubre (1981)

- 3.- BURCK, KEN.,
 "The Role of Quality Assurance in Good Laboratory Practices"
Clinical Toxicology,
 15 (5), 627-640,
 (1979)

- 4.- BYERS, T.E.,
 "Validation-A Systemmatic Approach to Quality Assurance"
 Pharm. Tech. Conference,
 270-278,
 Septiembre (1981)

- 5.- BYERS, TED,
 "Validation... Burden or Benefit? Drug And Cosmetics,"
 30 (6), 43-44, 82,86
 Junio (1982)

- 6.- COOK CHARLES F.,
 "Analytical Laboratory Organizational Design in a Changing Environment; Analytical Chemistry,"
 48 (9), 724A - 738A,
 Agosto (1976)

- 7.- COURIEL BENITO D.,
 "Validación de Procesos Farmacéuticos"
 Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.
 México, (1982)

- 8.- CRAIG STEWART.,
"Programa de Entrenamiento de GLP"
Illinois, (1980)
- 9.- Curso Teórico Práctico de Espectroscopia y Validación de
Técnicas analíticas. Impartido por la AFM
Agosto/Septiembre (1981)
- 10.- CHAPMAN KENNETH G.,
"A Procedural Approach to Quality Assurance"
Pharm. Tech. Conference,
45-60
- 11.- DROBECK, HANS P.,
"The Impact of GLP Regulations on an Industrial Toxicology
Laboratory"
Pharmaceutical Technology
3, 35-38,
Agosto (1979)
- 12.- El Supervisor de Seguridad
Boletín de la Asociación Mexicana de Higiene y Seguridad -
A.C.
26 (2), 1-13,
Febrero (1986)
- 13.- FEDERAL REGISTER.,
41 (225), 51206-51230,
Noviembre (1976)
- 14.- FEIGENBAUM, A.U.,
"Control Total de la Calidad"
C. EC. S.A.,
11a. Edición
México (1981)
- 15.- FINCHER, A.R.,
"Good Laboratory Practice and Management"
International Journal of Pharmaceutical Technology &
Product Manufacture,
1 (2), 40-44,
Mayo (1980)

- 16.- FISC HBECK, ROBERT D., MORTON STEPHEN.,
"GLP_s and the Quality Assurance Unit in Contract Research"
Pharmaceutical Technology,
4, 71-72, Febrero (1980)
- 17.- FLEISCHHAVER H.,
"The Cost of GLP Compliance"
Pharmaceutical Technology
26 - 29
Enero (1984)
- 18.- GAKENHEIMER WALTER C.
"GLP Proposals an the FDA Regulations"
Drug Information Journal
14, 57 - 61,
Abril/Junio (1980)
- 19.- "Guía para efectuar Prácticas Correctas de Manufactura en
La Industria Farmacéutica"
Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas y Asociación Far
macéutica Mexicana
México (1983)
- 20.- HALPERIN, JEROME A.,
"The GLP_s: Why We Need Them; How We'll Use Them"
Journal Parenteral Drug Association,
32, 57-62,
Marzo/Abril (1978)
- 21.- HELMAN J.,
"Farmacotecnia Teórica y Práctica"
Tomo I, 3a. Edición,
Continental, S.A.
México (1982)
- 22.- HERD ALLEN K.,
"Manufacturing Quality into a Drug Product"
Journal of The American Pharmaceutical Association,
16 (11), 599-600,
Noviembre (1976)
- 23.- HORWITZ WILLIAM.,
"Good Laboratory Practices in Analytical Chemistry"
50, 521A-524A
Mayo (1978)

- 24.- HUME, C.W.,
 "The Ufaw Handbook on the Care and Management of Laboratory
 Animals"
 UFAW, 4a. Edición,
 167-186
 Edinburgh & London (1972)
- 25.- KIRSCH THOMAS J.,
 "Compliance Activities and Experience with FDA Good Laborato
 ry Practice Inspection"
 Drug Information Journal,
 12, 204 - 210
 Octubre/Diciembre (1978)
- 26.- KOHLER ROBERT G.,
 "Preparation for Establishment Inspections"
 93, 36 - 38,
 Junio (1978)
- 27.- KONVICKA, ALBERT J., HERRICK STEVEN S., LAWRENCE LARRY R.,
 "Effect of Good Laboratory Practice (GLP) Guidelines on - -
 Design of Automated Research Support Systems"
 Drug Information Journal
 11, 75 - 78,
 Junio (1977)
- 28.- LEPORE, PAUL D.,
 "FDA's Good Laboratory Practice Regulations"
 Pharmaceutical Technology International
 31 - 34
 Octubre, (1979)
- 29.- LEPORE, PAUL D.,
 "GLP Regulation: Questions and Answers Pharmaceutical Techno
 logy"
 5, 56-61
 Noviembre (1981)
- 30.- LEPORE, P.D., KEMP MM.,
 "FDA's GLP Regulations: Proposals for Change"
 Pharmaceutical Technology,
 34-36,
 Enero (1984)

- 31.- LIBBY, R.A.
"Regulations and the Analytical Chemist"
Analytical Chemistry,
50 (11), 975A- 976A,
Septiembre (1978)
- 32.- MALONE, J.P., RAINS, S.D., TUZZEO, T.M.
"How Good is your Spectrophotometer?",
Industrial Research/Development,
20, (8), 59 - 63,
Agosto (1978)
- 33.- *"Personal Protection"*
Manufacturing Chemist,
53 (6), 34-35,
Junio (1982)
- 34.- PORTER, J.A., PORT, C.D.,
"Specific Diseases of Laboratory Animals"
UFAW. 4a. Edición
333-409
Dinburgh & London (1972)
- 35.- REYES, FERNANDO,
"¿Qué es un Laboratorio Auxiliar de Control de Calidad?"
Industria Alimentaria,
2 (3), 12-13
Mayo/junio (1980)
- 36.- RODRIGUEZ D.D. NAVARRO M.A.,
"Control de la Calidad Durante la Fabricación de Productos
Farmacéuticos y Cosméticos"
Madrid (1976)
- 37.- *"Simposium Las Buenas Prácticas en el Laboratorio de Control"*
Impartido por la Asociación Farmacéutica Mexicana
Mayo (1982)
- 38.- SMITH, D.T.,
"A Modern Approach to the Design and Construction of Clean
Rooms for Pharmaceutical Operations"
The Chemical Engineers
(380), 182-184,
Mayo (1982)

39. - STORCH, J.M.,
 "Almacenamiento de Productos Inflamables para La Industria Quémica"
 Ingeniería Química
 13 (150) 65 - 71,
 Septiembre (1981)
40. - THAYER, J.R.,
 "Safety and Quality Aspects of Drug Manufacture: Progress Through Good Manufacturing Practice"
 Australian Journal of Pharmaceutical Sciences,
 7 (1), 21 - 24
 Marzo (1978)
41. - THOMPSON H.,
 "Personnel Elements of Good Laboratory Practices"
 Clinical Toxicology,
 15 (5), 527 - 538
 (1979)
42. - VALLEPERES, V.P., OSORIO, F.M.,
 "Revisión de los Métodos de Selección"
 Alta Dirección,
 17 (99) 89 - 94,
 Septiembre/Octubre (1981)
43. - WILKS, PAUL A.,
 "The Developing Quality Control Laboratory Instrument Market"
 Analytical Chemistry,
 52 (2) 222A - 224A,
 Febrero (1980)
44. - WILLIG SIDNEY H.,
 "Good Manufacturing Practices For Pharmaceuticals: A Plan Total Quality Control"
 Drugs And The Pharmaceuticals Sciences,
 2, 117 - 132,
 New York (1975)
45. - YORK, P.,
 "Stability Testing the Requirement of the Market Place"
 International Journal Technology & Product Manufacturing,
 3 (2), 47 - 52,
 Julio (1982)