65
2ej

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

# PROYECTO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN MEDICAMENTOS VETERINARIOS BOLOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

FELIPE EDUARDO GUTIERREZ GONZALEZ

Ciudad Universitaria



1991

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

# O B J E T I V O .

El objetivo del presente trabajo es el de conocer y aplicar las Buenas Practicas de Manufactura en un proceso de fabricación de una forma farmacéutica de uso veterinario denominada Bolos, para proponer y desarrollar una guia a seguir que abarcará desde Documentos Legales, Manual de producción, controles de materias primas, de proceso, de maquinaria y equipo, hasta producto final.

# C A P I T U L O I

# I N T R O D U C C I O N.

# I N T R O D U C C I O N

El desarrollo de nuevas técnicas y procesos de fabricación, asi como el uso de maquinaria más sofisticada, tiende a facilitar y mejorar la manufactura de productos farmaceúticos. En el caso de las distintas formas farmaceúticas su desarrollo ha ido evolucionando notablemente, no solo en formas y presentaciones, sino en un mejor desarrollo de sus formulaciones, para que la acción terapéutica sea más efectiva y especifica, tratando de eliminar los efectos y reacciones no deseadas.

Para poder continuar evolucionando tenemos que seguir una guía o dirección definida, que nos da los pasos para elaborar productos farmaceúticos de buena calidad. Estas guias son en si, las Buenas Prácticas de Manufactura, las cuales al aplicarlas nos darán un mejor control de todos los procesos de fabricación, y a la vez poder ser validados, es decir que pueda ser comprobada y verificada la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso. Esto significa que al ir transformándose los métodos de manufactura de medicamentos, se tenderá a mejorar las areas productivas en cuanto a distribución y construcción con materiales más resistentes y sanitarios, la maquinaria y equipo, y en general los controles de materiales, producto en proceso y en el producto final.

El aplicar las Buenas Practicas de Manufactura en la fabricación de medicamentos veterinarios es de gran importancia, ya que esta ejerce influencia directa sobre la salud del hombre. Es claro que el bienestar físico y mental del ser humano ha constituído la preocupación principal de la medicina veterinaria, y por eso él ha sido el principal beneficiario, ya sea que se trate de mejorar los alimentos en cantidad y calidad, del control de las infecciones y de la conservación del medio ambiente.

# C A P I T U L O II

## H I S T O R I A .

El origen de la farmacia se confunde con el de la medicina la diferenciación se ha venido marcando en el transcurso de los tiempos.

En un principio deben haberse usado las plantas u otras sustancias al azar y si daban el resultado deseado entraban en la categoria de medicamentos.

En Grecia se puede decir tuvo su inicio el arte farmacéutico, y de ahi paso a Europa, Asia y otros continentes. Nacieron muchas formulaciones, se inventó la Triaca, que eran medicamentos compuestos de gran número de sustancias, los cuales con grandes modificaciones se usan hasta nuestros días.

En México podemos considerar el inicio de la farmacia con los Aztecas que conocian a la perfección las plantas medicinales y las tenían clasificadas para su uso. Los medicamentos se expendían en los tianguis, en una carta de Hernán Cortés dirigida al Emperador Carlos V se lee lo siguiente: "Hay calle de los herbolarios donde hay todas las raices y hierbas medicinales que en la tierra se encuentran, hay casas como de boticarios donde se venden medicinas hechas, asi potables como ungüentos y emplastos". Otros historiadores narran como sabían clasificar, conservar y renovar los medicamentos y como tenían sus formularios de polifarmacia, muchas de cuyas formulas se conservaron por religiosos e historiadores.

Las sustancias empleadas en farmacia eran de tipo mineral, animal y vegetal. Lo más importante eran las medicinas vegetales en número incontable, las hierbas, las raíces medicinales (tzocuilpalli), las hojas (izuatl), las flores (xochia ó cuaponcayotl), los frutos (xochiqualli) y las semillas (achtli), los aceites y las resinas naturales, las gomoresinas y los bálsamos. Cuidaban de recolectar las materias primas, raíces, hojas, frutos, en tiempo opor-

tuno y en perfecto estado de madurez, en la estación propia y luego eran cuidadosamente desecados y guardados para su uso, reponiendolos anualmente.

Durante el siglo XVI, se produce en Europa un cambio fundamental en las ideas y conocimientos del hombre, el despertar del espíritu griego, de la libre discusión de las ideas y la renovada contemplación de la naturaleza, así como la adquisición de nuevos conocimientos. La invención de la imprenta por Gutemberg, el nuevo camino a las Indias hallado por Vasco de Gama y el descubrimiento de América por Cristobal Colón, este momento histórico que trajo como consecuencia una revolución estética, filosófica y científica, se le llamó Renacimiento. Este clima revolucionario llegó también a la medicina y son tres las grandes figuras que lo difunden y representan en este campo, Andrea Vesacio con su obra " De Fabrica Humani Corpor " (1543), describió por primera vez la anatomía humana. Paracelso, este gran médico suizo señaló un nuevo camino a la alquimia, que era el de preparar medicamentos, con lo cual ésta se convirtió en la Hiatroquímica ó " Quimica Medica ". Por lo que puede afirmarse que con Paracelso nace la Química Farmaceútica, cuya base conceptual está en estas palabras: " EL VERDADERO FIN DE LA QUIMICA-dijo- NO CONSISTE EN LA FABRICACION DEL ORO, SINO EN LA PREPARACION DE LAS MEDICINAS, EL HOMBRE ES UN COMPUESTO QUIMICO, LAS ENFERMEDADES TIENEN POR CAUSA UNA ALTERACION CUALQUIERA DE ESE COMPUESTO, SON PUES NECESARIOS COMPUESTOS QUIMICOS PARA COMBATIRLAS".

El avance extraordinario de los estudios teóricos de la química y el uso creciente de productos de constitución definida, a medida que se aislaban y descubrían nuevos principios activos de las drogas naturales, alentó a muchos a encarar la fabricación industrial de drogas quimicas. Nace con ello la Industria Químico Farmaceútica. En 1813 ya se había fundado en Alemania la primera fábrica de

productos químico farmacéuticos. Poco a poco nace una nueva ciencia la Quimoterapia que se desarrollo en la segunda mitad del siglo XIX, aunque este nombre lo creó Ehrlich en 1908 fué aplicado por este sabio al estudio sistemático de las drogas sintéticas dedicadas al - tratamiento de las enfermedades infecto-contagiosas, surgieron asi nuevos descubrimientos y drogas como la aspirina, las sulfonamidas, el D.D.T. y otras.

Las nuevas drogas son sumamente activas y requieren para que -- sean eficaces, un alto grado de pureza, dosificación y estabilidad, que aseguren una potencia farmacológica constante, precisa y correcta.

La farmacia tiene varios campos de actividad y especialización en cada rama, como pueden ser la fabricación de las diferentes formas farmacéuticas como: inyectables, tabletas ó comprimidos, grageas cápsulas, soluciones orales, suspensiones, jarabes, pomadas, ungüentos, etc., para uso humano.

Otro campo muy importante es la farmacia veterinaria la cual se encarga de la terapéutica enfocada a los animales, los cuales son un factor fundamental en el desarrollo del hombre en todos los aspectos, alimenticio, social, cultural y científico.

En la actualidad la farmacia en general, considerada como arte científico, estudia la preparación, conservación, dispensación y aplicación de los medicamentos, sin excluir el analisis de los mismos en relación con todos los seres vivientes. La farmacia es en si una profesión que aplica prácticamente, al servicio de la sociedad, el arte científico de preparar los medicamentos, es decir, el arte farmacéutico. Los medicamentos preparados por el farmacéutico en escala individual o industrial, tienen un destinatario, el enfermo, - por lo cual su misión social se complementa con la de otros profesionales, que en conjunto integran el equipo sanitario del ARTE DE CURAR.

Por lo que respecta a la Medicina Veterinaria su origen a través de la historia es polifacético. El tratamiento de las enfermedades en los animales, fué una necesidad que el hombre tuvo que abordar para conservarlos, ya que, habiéndolos domesticado, le eran útiles para su alimentación y vestido. De acuerdo a los conocimientos que se tienen de los pueblos del Asia Menor y de la Europa Mediterránea, su primera actividad pecuaria fué la cría y reproducción de ovinos, y por ello, los primeros animales que se trató de curar.

Cuando el hombre descubrió la importancia del caballo y lo domesticó, fué objeto de gran interés y especial empeño el encontrar los remedios que curaran sus enfermedades. Por lo que habiendo individuos que habían logrado acumular experiencias personales o transmitidas de otras generaciones, a estos se les llamó " Hipiatras " en la antigua Grecia. Xenofonte (445-354 A.C.) nos habla de ésta actividad en sus meritorias obras. Tanto los Hipiatras como los pastores que cuidaban los rebaños de ovejas, tenían desde luego, bastante interés en curar el daño de sus animales, sin buscar las causas que lo producían, siendo curanderos rutinarios y emplenado procedimientos completamente empíricos. No existiendo un nombre específico para aquellos pastores, fueron bautizados con diferentes apelativos, siendo Lucio Junio Moderatto Columela, un escritor de temas agrícolas y originario de Cadiz, el qué, en el primer siglo de la civilización Romana los llamó "Veterinarios", palabra latina "vehere" -- (transportador) y "veterinaerum" (bestia de carga).

Hubo dos hechos en la parte baja de la Edad Media, que influyeron poderosamente en el desarrollo y la existencia de la medicina en los animales; El primero, la aparición del término "Mariscal", del germano "Marahshalk", palabra derivada de "Marah" caballo y "shalk" - el que lo cuida -, y el segundo, la invención de la herradura de clavos en el siglo IX.

Al arribar los árabes a la península Ibérica, impartieron sus conocimientos sobre el caballo y sus enfermedades, asi como ciertas observaciones en relación a algunas fases de la circulación de la sangre, algunos elementos de sintomatología y tratamientos empíricos de los padecimientos de los equinos.

En la actualidad la Medicina Veterinaria está íntimamente ligada con la salud pública, por ejemplo el poder producir proteínas de alto valor alimenticio para consumo humano en cantidad suficiente, se debe en gran parte al hecho de que se ha logrado -- controlar enfermedades perturbadoras e insidiosas, a los animales productores de alimentos por medio de la Medicina Veterinaria. Otra función muy importante es en relación con la investigación médica comparada y básica, como el desarrollo de la vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guérin) a base de bacilo bovino contra la tuberculosis. Esto nos demuestra la importancia presente y futura de la Medicina Veterinaria.

# C A P I T U L O III

# D E F I N I C I O N E S.

# D E F I N I C I O N E S

En diferentes referencias bibliograficas se encuentran las siguientes definiciones:

1.- Bolos. El nombre de Bolo viene del latín, derivado de píldora (Pilula - Bolita).

Son grandes píldoras que por su tamaño no pueden ser deglutidas sin dividirse ó sin masticarse, en general los bolos se preparan con pastas o conservas medicinales, a las cuales se incorporan diversos polvos como por ejemplo el riubardo. Para evitar su desecación se mezclan con una pequeña cantidad de glicerina y se envuelven en papel de estaño, para darle su consistencia pilular se hace uso de lactosa en polvo, esta forma es muy práctica y de constante uso en la medicina veterinaria. (2)

2.- Bolos. Son masas esféricas blandas cuyo peso puede llegar hasta 30 ó 40g, empleadas para la administración de medicamentos a los animales domésticos (caballos y ganado vacuno primordialmente). Estas mezclas llevan como excipiente una mezcla de miel y polvo de regaliz u otra masa en que abundan azúcares o materias de sabor dulce. (1).

3.- Bolos. Los Bolos son administrados a animales, son formas unitarias de dosificación para uso oral, son preparados por rodamiento, presión moldeo ó compresión. Los Bolos que son de forma cilíndrica son algunas veces llamados BACULI, son preparaciones del mismo tipo que las píldoras pero de mayores dimensiones, teniendo como especificaciones peso de 1 a 40 g. son elaborados para uso en medicina veterinaria, son preparados generalmente a partir de una masa plástica de la misma manera que las píldoras.(14)

4.- Bolos ó baculis son formados por compresión en una maquina tableteadora adaptada con punzones especiales. (14)

5.- Bolos. Preparaciones farmacéuticas, que se presentan en forma de pequeños esferoides de consistencia firme, constituidos por - polvos medicamentosos llevados al estado de masa plástica, estan destinados a ingerirse íntegros, tienen un peso de 2 ó más gramos y son de uso veterinario. (3)

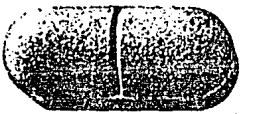
Ejemplos de Bólos (Forma farmacéutica de uso veterinario), fabri - dos por diferentes laboratorios, que varían de acuerdo a su formulación, peso, color , forma, vía de administración y dosis:

NORDEN LABORATORIES

Carmilax® Boleis®
(Magnesium hydroxide, Nux Vomica, Capsicum)

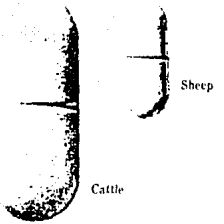
Polvox II Bolus
(Magnesium hydroxide, dl-Methionine, Yeast autoysate, Nux Vomica, Tartar Emetic, Ginger, Capsicum, Cobalt sulfate)

Bovo-Cox® Calf Bolus
(Sulfaquinoxaline)



Bovo-Cox® Bolus
(Sulfaquinoxaline)

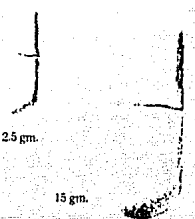
Aminobolic® Tabolcs
(Protein, Multivitamin, Amano Acid, Electrolyte Combination)



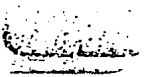

Ripercol®-L Oblets®
(Levamisole HCl)

Astringent Bolus
($FeSO_4$, $CuSO_4$, $CaCO_3$, Quebracho Wood Extract)

Neo Plus Bolus
(Neomycin $SO_4$, Sulfamethazine)




S.F.Z.® Oblets®
(Sulfaethoxypyridazine)



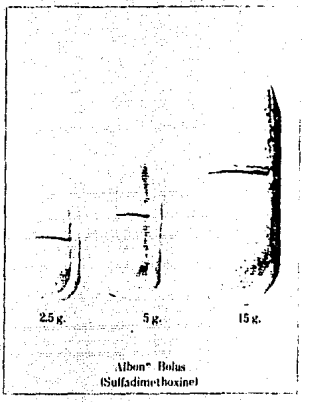
Oxy-Tet II Bolus
(Neomycin $SO_4$, Oxytetracyline HCl, Vitamins)

Chemiode® Boluses
(Iodine Complex)

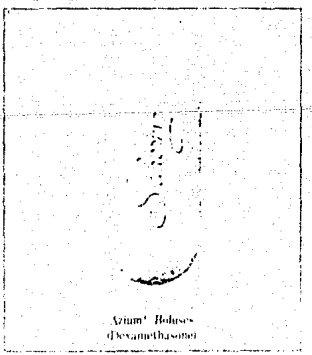
Flexamino II™ Bolus
(Enzymatic Protein Hydrolysate, Amino Acids, Vitamins, and Trace Minerals)

Triple Sulfa-699™ Bolus
(Sulfamethazine, Sulfathiazole, Sulfanilamide)

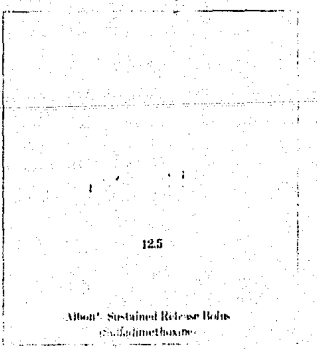
Triple Sulfa-888™ Bolus
(Sulfamethazine, Sulfamerazine, Sulfathiazole)




Albon® Bolus
(Sulfadimethoxine)



Azium® Boluses
(Dexamethasone)




Albon® Sustained Release Bolus
(Sulfadimethoxine)

# C A P I T U L O  I V

# B U E N A S  P R A C T I C A S
# D E
# M A N U F A C T U R A

- BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA.

Podemos definir las Practicas Correctas de Manufactura como un conjunto de patrones y normas de actividades relacionadas entre sí, destinadas a lograr que los productos elaborados tengan la identidad, pureza, concentración, potencia, e inocuidad requeridas.

Dentro de esta definición las Buenas Prácticas de Manufactura las podemos dividir en las siguientes partes:

a) Documentos y Procedimientos Generales
b) Organización y Personal
c) Sistema de Control de Calidad
d) Instalaciones
e) Equipo
f) Control de Materias Primas y Materiales de Envase y Empaque
g) Control de Manufactura
h) Control de Acondicionamiento
i) Distribución, Quejas y Devoluciones

Es importante hacer notar que esta división puede extenderse segun los requerimientos y exigencias de cada empresa.

Hablaremos brevemente de cada uno de estos puntos y de su importancia:

a) Documentos y Procedimientos Generales. La Documentación es de vital importancia, su propósito es el de reducir el riesgo de error y constituye una ayuda esencial en la investigación de productos que no cumplen especificaciones.

Todos los documentos serán escritos en forma clara y sencilla.

- Todos los documentos deberán ser preparados firmados y fechados por una persona competente.

- Cualquier modificación del documento, deberá ser aprobada por una persona de reconocida autoridad dentro de la

empresa y competente.

- Todos los documentos o registros se mantendrán de tal manera que puedan ser evaluados por lo menos anualmente, - por la necesidad de cambio en especificaciones, procedimientos de manufactura o en sistemas de control de calidad.

- Se establecerán procedimientos para que el personal involucrado reciba la información que le corresponde.

- Se tendrán actualizados todos los requisitos legales para la aprobación de productos nuevos.

b) Organización y Personal

Deberá existir un organigrama de la empresa en donde indique:

- Que los responsables de Producción y de Control de Calidad posean el mismo nivel y reportan independientemente, para evitar conflictos de interés.

- Deberá existir una descripción adecuada para cada puesto de trabajo y seleccionar para cada área de producción a la persona adecuada.

- Todo el personal de Producción y Control de Calidad deberán estar entrenados en cuanto al cumplimiento de las prácticas correctas de manufactura.

- Todo el personal deberá portar ropa limpia y confortable, diseñada para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de trabajo, así como riesgos de salud de - acuerdo al área o producto de que se trate.

- La indumentaria de protección (cofias, batas, etc.), diseñada para evitar contaminación deberá ser usada por toda persona que entre a las áreas de producción.

- Todo el personal deberá contar con el equipo de producción adecuado a su trabajo.

c) El sistema de Control de Calidad requerirá de los siguientes pasos generales.

- Los procesos deben estar definidos antes de realizar cualquier actividad.

- Deberá contarse con el personal entrenado para realizar las funciones que se le encomienden.

- Deberá contarse con las instalaciones adecuadas.

- Deberá contarse con los equipos adecuados.

- Deberá contarse con los materiales apropiados.

- Deberá contarse con los procedimientos adecuados para el almacenamiento y transporte de materiales.

- Deberá contarse con procedimientos escritos debidamente aprobados que describan todas las actividades que lo ameriten.

- Todas las actividades que se realizan deberán seguir el procedimiento correspondiente y registrarse toda la información involucrada.

- Deberá contarse con un procedimiento para el manejo de las reclamaciones.

- Los registros de manufactura y distribución correspondiente a cada lote deberán guardarse por un lapso de cinco años como mínimo.

- Deberá contarse con un departamento de Control de Calidad con independencia para tomar decisiones de todo aquello que afecta la calidad de los productos.

- Se realizarán auditorias en las diferentes áreas de producción.

Las auditorias son un paso importante en el sistema de Control de Calidad a fin de que se asegure que en la empresa se cumplen con todas las normas correspondientes o practicas adecuadas de manufactura. Se deberá establecer un programa eficiente de auditorias ando objetivos, responsabilidades y frecuencia de las mismas. la auditoría efectuada se levantará un informe con copias para departamento de producción, dicho informe deberá incluir los - ultados obtenidos y las decisiones o medidas correctivas nece- arias.

d) Instalaciones.

- La instalación de interés deberá ser adecuada para los fines requeridos y se deberá tomar en cuenta; ubicación, tamaño, diseño, construcción, iluminación ventilación, limpieza y orden.

- La ubicación deberá ser no cercana a establecimientos que puedan ser fuente de contaminación.

- El tamaño deberá ser adecuado a la capacidad de producción que se tenga y a la diversidad de productos que se fabriquen.

- El diseño y construcción se harán tomando en cuenta el proceso que se llevará a cabo en el área, así como los materiales usados en la misma.

- Los locales deberán estar iluminados y ventilados efectivamente y deberán contar con los requerimientos específicos para cada área como control de aire, polvo, humedad y temperatura.

e) Equipo

- Todo el equipo empleado en la manufactura de productos farmacéuticos deberá poseer el diseño y la capacidad para el proceso deseado, así mismo deberá comprobarse que su operación se ajusta a normas aceptadas de seguridad e higiene.

- El equipo deberá estar construído de manera que el producto en proceso no tenga contacto con materiales aditivos, reactivos, con poros, con lubricantes, refrigerantes, etc.

- Deberán existir instrucciones por escrito para la limpieza y mantenimiento del equipo empleado.

f) Control de Materias Primas y Materiales de Envase y Empaque.

- Los procedimientos a seguir en la recepción, identificación, almacenaje, manejo, muestreo y analisis, así como los criterios de aprobación o rechazo de materias primas y materiales de empaque, deberán estar debidamente especificados y claramente explicados por escrito.

- Al recibir cualquier envío de materia prima o material de empaque se inspeccionará visualmente, checando su estado general, peso, y deterioro o daño que puedan afectar a las características del material que contienen.

- Todos los recipientes que contengan materia prima o material de empaque deberán ser almacenados de manera que se prevengan toda posibilidad de contaminación, confusión o deterioro de dichos materiales. Deberán inspeccionarse regularmente para verificar que se encuentren en buen estado.

- Todos los recipientes se encontrarán sobre tarimas y anaqueles.

- Toda materia prima o material de empaque recibido por la empresa deberá permanecer en el área de cuarentena hasta su aprobación o rechazo.

- Toda materia prima o material aprobado deberá ser identificado como tal y será trasladado fuera del área de cuarentena, al almacén de materiales aprobados.

g) Control de Manufactura.

La elaboración de una fórmula maestra así como el diseño del proceso productivo deberán incluir en su metodología una evaluación crítica de tal manera que sus resultados indiquen la efectividad y la confiabilidad de la fórmula o del proceso de manufactura para obtener un producto homogéneo y acorde a las especificaciones preescritas. Asimismo las técnicas de manufactura deberán ser reproducibles para que posean las caracteríeticas de calidad adecuadas.

- Se contará con los procedimientos por escrito para la fabricación y el manejo de materiales. Estos deberán incluir las especificaciones del producto y cualquier cambio efectuado deberá estar por escrito, revisado y aprobado por los departamentos apropiados.

- Los procedimientos escritos y los métodos de control de procesos deberán observarse estrictamente, efectuando las operaciones indicadas.

- El pesado y surtido de materias primas deberá hacerse tomando en cuenta las características de pureza de éstas. Deberán ser pesadas o medidas por personal autorizado utilizando materiales limpios, adecuados y correctamente identificados.

- Los pesos, taras y cálculos serán verificados por una segunda persona, que además comprobará que cada material empleado esté aprobado por Control de Calidad.

Control de Proceso.- Antes de iniciar un proceso el encargado de la producción deberá asegurarse que el área de trabajo esté libre de materiales no necesarios para las operaciones por efectuar.

El encargado del proceso, tendrá a la vista la orden de producción con las instrucciones de fabricación anexas, asimismo el supervisor verificará que el equipo, recipientes y áreas por emplear estén limpias y debidamente identificados:

Control de Contaminación.- Los locales destinados para actividades productivas, estarán diseñados para prevenir el riesgo de contaminación cruzada y deberá contarse con técnicas de lavado y descontaminación de áreas, equipo y utensilios de trabajo.

- Deberá evitarse la producción simultánea de productos diferentes a menos que las áreas estén separadas física y efectivamente.

- Deberá evitarse el acceso al personal ajeno o no autorizado a áreas restringidas.

h) Control de acondicionamiento.

- Deberán establecerse por escrito y seguirse las instrucciones para llevar a cabo el acondicionamiento de todo producto elaborado. Dichas instrucciones deberán incluir los controles en proceso a efectuar durante el acondicionamiento y deberán ser revisados y aprobados por Control de Calidad.

- Los envases secundarios deberán mantenerse en sitios o empaques cerrados durante su permanencia en el área de acondicionamiento para prevenir mezclas o confusiones.

- Todas las operaciones de acondicionamiento deberán efectuarse en áreas separadas físicamente de las utilizadas para otro tipo de operaciones.

- Las operaciones de acondicionamiento correspondientes a productos o recipientes semejantes en apariencia, no se realizarán en forma simultánea en áreas comunes a menos que éstas se encuentren físicamente aisladas y no solamente separadas por líneas marcadas.

Inspección del área y equipo.- Antes de iniciar las operaciones de acondicionamiento se verificará con el inspector de Control de Calidad:

- Que el área de acondicionamiento se encuentre identificada con los datos del producto por acondicionar.

- Que el área y equipo de acondicionamiento se encuentren limpios y en perfectas condiciones para su uso.

- Que las líneas de empaque y etiquetado se encuentren libres de remanentes de materiales anteriores.

- Que el producto a granel haya sido aprobado por Control de Calidad.

- Que los envases primarios, secundarios y etiquetas correspondan al producto por acondicionar.

- Que el personal cuente con la indumentaria apropiada.

- Que en los materiales impresos aparezca el número de lote y fecha de caducidad asignada por Control de Calidad.

Una vez cerrada la orden por producción se dará aviso al departamento de Control de Calidad para que se muestre el producto acondicionado para su retención y dictamen final.

En base a los resultados obtenidos, Control de Calidad emitirá su dictamen del producto. Una vez cubiertos los requisitos anteriores el producto terminado podrá ser transportado al almacen de productos aprobados para su venta y distribución.

i) Distribución y Quejas.

- Todo producto farmacéutico deberá ser distribuido teniendo en cuenta lo siguiente: a) Que la identificación del producto no se dañe. b) Que los productos no se contaminen. c) Tomar las precauciones para garantizar la integridad de los envases. d) Que los productos no sean expuestos a condiciones desfavorables que pudieran afectar su calidad, - seguridad, identidad, pureza o potencia. e) Que los productos que requieran de condiciones de almacenaje especiales sean - distribuidos en transportes o empaques que mantengan las condiciones adecuadas. f) Se deberá mantener un registro de distribución de cada lote de producto con el fin de facilitar su recolección en caso necesario. g) El sistema debe de estar - fundamentado en una política de primeras entradas - primeras salidas. Quejas.- Toda acción tomada respecto a quejas recibidas sobre cualquier producto elaborado por la empresa debe llevarse a cabo en forma rápida y de acuerdo a sistemas establecidos por escrito.

Elaboración del Manual de Producción.

Un manual de producción debe contener lo siguiente:

- Lista de materias primas.
- Características de envases primarios, secundarios, etiquetas e instructivos.
- Las especificaciones del producto terminado - que deben incluir: a) Nombre del producto. b) Forma farmacéutica. c) Número de registro ante la Secretaría correspondiente. d) Descripción de la presentación o presentaciones del producto y del tipo de envases primario y secundario. e) Fecha de caducidad. f) Cuidados y precauciones para el manejo del producto. g) Fórmula maestra de fabricación.

La fórmula maestra de fabricación o manufactura deberá incluir: a) La fecha de emisión de la fórmula, la fecha de aprobación original y las firmas de las personas involucradas. b) El nombre del producto y la concentración de activos y excipientes. c) La lista completa de los ingredientes que intervienen en la elaboración del producto, especificando el nombre, número de - lote y cantidad exacta de cada uno de ellos, así como sus características de pureza o potencia cuando se requiera. d) Las instrucciones completas y detalladas para la elaboración, envasado, etiquetado y empaque del producto. e) Las condiciones convenientes para el cálculo de excesos cuando se requiera. f) La indicación de las cantidades máximas y mínimas aceptables en los rendimientos intermedios y finales del proceso de manufactura. g) La descripción del equipo que deberá emplearse. h) Las indicaciones para el tratamiento previo del equipo y envases primario. i) Las indicaciones de las precauciones para el almacenamiento de graneles y productos terminados. j) Las instrucciones para la toma de muestras del producto en proceso. k) Si es necesario, las precauciones especiales durante el pro-

ceso de manufactura.

l) el formato de la orden de fabricación del producto.

m) El formato de la orden de acondicionamiento del producto.

- Normas de Control de Calidad.

Las normas de Control de Calidad son un conjunto de pruebas físicas, químicas y biologicas destinadas a lograr que los productos elaborados cumplan con los requisitos establecidos.

El área de Control de Calidad, deberá cumplir con los siguientes requisitos para poder realizar las pruebas necesarias y elaborar las normas para cada producto fabricado:

a) Estar dirigido por un profesional en la materia.

b) Tener personal suficiente que posea la experiencia necesaria.

c) Estar equipado para realizar todas las pruebas y análisis que sea necesario efectuar antes, durante y al termino de la manufactura.

d) Contar con las instalaciones adecuadas y suficientes a fin de realizar las pruebas físicas, quimicas y biologicas necesarias.

Será responsabilidad de el personal del laboratorio de Control de Calidad realizar lo siguiente:

a) Las pruebas y análisis físicos, químicos y biológicos a las materias primas, productos a granel y productos terminados a fin de verificar si cumplen con las especificaciones establecidas, y en base a los resultados autorizar su uso, su acondicionamiento y liberación.

b) El control ambiental de las áreas de trabajo y del equipo, de acuerdo a los procedimientos establecidos.

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

d) Conservar muestras de retención tomadas de materias primas y productos terminados, manteniendolas en condiciones adecuadas de almacenamiento, debidamente rotuladas, por un periodo de cinco años.

Las funciones generales del departamento de Control de Calidad las podemos resumir en los siguientes pasos:

- Establecer y actualizar los métodos y normas destinados al Control de la Calidad.

-Preparar por escrito las instrucciones detalladas correspondientes al muestreo y a la realización de cada prueba ó análisis. La exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos utilizados deberá encontrarse debidamente documentada.

- Autorizar o rechazar el uso de cada lote de materia prima, material de empaque, producto a granel y producto terminado de acuerdo a los resultados obtenidos.

- Asignar la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento para cada lote de materia prima y producto terminado.

- Establecer los métodos y procedimientos de inspección modificándolos cuando sea necesario.

- Verificar y aprobar los procedimientos relacionados con el establecimiento de cualquier especificación, norma, plan de muestreo, mecanismo de laboratorio de control y todo cambio que sea elaborado o realizado por la empresa.

- La determinación del ajuste a las especificaciones escritas que sean las adecuadas para la aceptación de cada lote de todo tipo de materiales.

- 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.

- Las áreas con que deberá contar Control de Calidad además del laboratorio de control analítico serán: El área de inspección, quejas y coordinación de la documentación. El área de inspección tendrá las siguientes responsabilidades:

- Efectuar la toma de muestras, materiales, productos intermedios y terminados en cantidad suficiente 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 a utilizar durante la fabricación y el acondicionamiento.

- Revisar los envases y el material de empaque a fin de verificar las condiciones especificadas.

- Verificar que las materias primas a utilizar estén aprobadas.

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

- Revisar los productos devueltos y decidir si éstos pueden ser reacondicionados, reprocesados o destruidos, lo cual será registrado.

El área de quejas tendrá la siguiente función:
Investigar cuidadosamente las quejas relativas a la calidad de los medicamentos producidos por la empresa. Todas las quejas, investigaciones y resultados obtenidos serán reportados y archivados adecuadamente.
Coordinación de la Documentación. Será función de ésta área:

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

- Mantener bajo su cuidado los certificados de los análisis efectuados a todos los materiales y productos, junto con los datos obtenidos en los exámenes de todas las muestras tomadas en los que figuren como mínimo; las especificaciones aplicadas, la firma de la persona o personas que hayan realizado el análisis, los resultados obtenidos, y el informe final de la decisión tomada, la firma de aprobación de Control de Calidad y la fecha correspondiente.

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

- 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 la empresa.

- Auditorias de Control de Calidad.

A fin de asegurar que en la empresa se cumplan con todas las normas correspondientes a las prácticas correctas de manufactura se deberá establecer un programa eficiente de auditorias fijando objetivos, responsabilidades y frecuencia de las mismas.

Para saber con certeza que los establecimientos que realizan algunas actividades relacionadas con la fabricación de los productos de la empresa, (proveedores de materiales de todo tipo y maquiladores), cumplen con las buenas practicas de manufactura deben establecerse auditorias a dichos establecimientos, donde se describan en forma detallada las actividades a realizar.

De la auditoría efectuada se levantará un informe con copias para el departamento examinado. Dicho informe deberá incluir los resultados obtenidos y las decisiones o medidas correctivas necesarias.

# APLICACION DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

# EN LA

# FABRICACION DE BOLOS

Las Buenas Practicas de Manufactura tienen su inicio y base fundamental en la documentación, la cual es de suma importancia para el buen funcionamiento de cualquier laboratorio farmacéutico. En base a esto podemos establecer un sistema de Control de Calidad que nos permita detectar e investigar la variabilidad de los procesos de fabricación, acondicionamiento, etc. con lo cual podemos reducir al mínimo el riesgo de error.

En el area legal es requisito contar con las licencias y permisos vigentes expedidos por las autoridades responsables.

Las dependencias que tienen ingerencia en el aspecto legal para el funcionamiento de un laboratorio farmacéutico son:

---Departamento del Distrito Federal

---Instituto de Fomento Nacional para Vivienda de los Trabajadores.

---Secretaria de Hacienda y Crédito Publico.

---Secretaria de Trabajo y Previsión Social.

---Secretaria de Comercio y Fomento Industrial.

---Secretaria de Salud.

---Secretaria de Agricultura y Recursos Hidraulicos.

---Camara Nacional de la Industria Farmacéutica.

Es importante hacer nota que en el caso de los medicamentos veterinarios, el control de éstos está regido por la Secretaria de Agricultura y Recursos Hidraulicos, la cual se encarga de expedir y requerir;

---Licencia Zoosanitaria.

---Autorización de Responsable.

---Registro y Control Zoosanitario.

---Control de Producto para uso animal.

El documento legal que es de gran validez en la industria es el expedido por la Secretaria de Comercio y Fomento Industrial, al cual se le conoce como el PADRON de la Industria - Farmacéutica. Este documento es expedido solamente a las empresas que cumplen con los requisitos mínimos indispensables para la elaboración de productos farmacéuticos para uso humano y veterinario. Estos requisitos son publicados en el Diario Oficial, y evaluados mediante una visita en la cual se - verifica el cumplimiento de las normas establecidas tales -- como; Instalaciones y areas adecuadas, maquinaria y equipo - necesario, que garanticen el control total de calidad en cada una de las etapas que intervienen en la manufactura de -- los medicamentos.

A continuación se muestran los documentos legales necesarios requeridos por las dependencias oficiales, sin los cuales no se permite fabricar ningun producto farmacéutico veterinario.

Documento No. 1 - Padrón de la Industria Farmaceútica, expedido por la Secretaria de Comercio y Fomento Industrial.

Documento No. 2 - Licencia Zoosanitaria expedida por la S.A.R.H.

Documento No. 3 - Solicitud de Registro de Productos Veterinarios

Documento No. 4 - Datos Generales del producto por registrar solicitados por la S.A.R.H.

Documento No. 5 - Registro del Producto Veterinario aprobado por la S.A.R.H.

# SECRETARIA DE COMERCIO Y FOMENTO INDUSTRIAL

## DIRECCION GENERAL DE LA INDUSTRIA QUIMICA Y BIENES DE CONSUMO

ACTIVIDAD: [illegible]

REGISTRO Nº [illegible]

ESTA SECRETARIA, CON FUNDAMENTO EN LOS ARTICULOS 8º DEL DECRETO PARA EL FOMENTO Y LA REGULACION DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA Y 40 DEL ACUERDO QUE ESTABLECE LAS REGLAS DE APLICACION DEL MISMO, PUBLICADOS EN EL DIARIO OFICIAL DE 23 DE FEBRERO DE 1984 Y DE 2 DE ABRIL DE 1985 Y EN BASE A LA VISITA DE EVALUACION EFECTUADA A LA, CONSTATA EL REGISTRO DE LA EMPRESA:

Documento No. 1

UBICADA EN: , Delegación Benito Juárez, C.P.10 México, D.F.

LINEAS: ***Medicamentos de Uso Humano y Veterinario***

FORMAS O PRODUCTOS***Polvos no Inyectables, Granulados, Comprimidos, Cápsulas de Gelatina Dura, Soluciones Orales, Soluciones Tópicas, Jarabes, Suspensiones Orales, Pomadas, Ungüentos, [illegible], Polvos Inyectables en Frasco Ampula, Liofilizados, Soluciones Inyectables en Ampolleta, Soluciones Inyectables en Frasco Ampula, Vacunas y Antitoxinas en Frasco Ampula.***

LA PRESENTE CONSTANCIA ES VALIDA EXCLUSIVAMENTE PARA EL DOMICILIO, LAS LINEAS, LAS FORMAS O LOS PRODUCTOS QUE SE CITAN CUALQUIER CAMBIO QUE NO SE NOTIFIQUE A LA SECRETARIA SE SANCIONARA DE CONFORMIDAD CON EL ART. 57 DEL CITADO ACUERDO.

SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCION

VIGENCIA DEL 1 DE [illegible] DE 1987 AL 30 DE ABRIL DE 1988.

EL DIRECTOR GENERAL, TOMAS RODRIGUEZ WEBER

Documento
No. 2

# SUBSECRETARIA DE GANADERIA

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD ANIMAL
SUBDIRECCION DE CONTROL ZOOSANITARIO
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE PRODUCTOS
PARA USO ANIMAL

Nº 16171

R-1

| | | |
|---|---|---|
| EXPEDIDA EL 22 DE ENERO DE 86 | 16174 | 0036 |

COMUNICAMOS QUE HA SIDO CUMPLIMENTADO A LOS ORDENAMIENTOS DEL REGLAMENTO DE LA LEY DE SANIDAD FITOZOOSANITARIA ETC. ESTANDO VIGENTES, PARA EL CONTROL DE PRODUCTOS Y INSUMOS PARA ANIMALES, SE ENTREGA LA PRESENTE LICENCIA ZOOSANITARIA QUE LE AUTORIZA PARA LA IMPORTACION DE MATERIA PRIMA PARA LA ELABORACION, MAQUILA, ACONDICIONAMIENTO, ALMACENAMIENTO, EXPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICO-FARMACEUTICOS PARA USO EN ANIMALES.

NOMBRE O RAZON SOCIAL

DOMICILIO COMPLETO

DIRECCION POSTAL

ESTA LICENCIA ESTA SUJETA A SUSPENSION O CANCELACION SI EL USUARIO NO CUMPLE CON LO ESTABLECIDO EN EL REGLAMENTO EN VIGOR.

EL DIRECTOR GENERAL DE SANIDAD A. PROTECCION AGROPECUARIA Y FORESTAL

ING. JAVIER [illegible]

Documento
No. 3

SECRETARIA DE AGRICULTURA Y RECURSOS HIDRAULICOS
DIRECCION GENERAL DE SANIDAD Y PROTECCION AGROPECUARIA Y FORESTAL
DEPARTAMENTO DE REGISTRO Y CONTROL ZOOSANITARIO

SOLICITUD DE REGISTRO DE PRODUCTO VETERINARIO.

Registrante _____
(nombre o razón social)

Con domicilio en _____
(calle y No.) Colonia C.P.

_____
(municipio o delegación política, entidad federativa) Tel.

Licencia Zoosanitaria No. _____ Expediente No. _____

Productor _____
(nombre o razón social)

Con domicilio en _____
(calle y No.) Colonia C.P.

_____
(municipio o delegación política, entidad federativa) Tel.

Licencia Zoosanitaria No. _____ Expediente No. _____

Solicita atentamente el registro para el producto:

Alimenticio ( ) Vitamínico ( )
Químico-Farmacéutico ( ) Plaguicida ( )
Biológico ( ) Equipo ( )

ATENTAMENTE

SOLICITANTE

Nombre _____
Firma _____
Puesto _____

RESPONSABLE

Nombre _____
Firma _____
Reg SARH No. _____

México D.F. a _____ de _____ de _____

Documento

No. 4

Requisitos legales solicitados por la S.A.R.H.

Protocolo de elaboración, indicando;

- Nombre comercial del producto.
- Nombre genérico.
- Formula química.
- Nombre de los ingredientes activos.
- Composición y tecnica de elaboración.
- Forma farmacéutica.

Analisis de garantia y de control de calidad realizados en el laboratorio de la empresa fabricante y metodo de análisis.

- Acción farmacodinámica en el organismo animal.
- Uso (s) recomendado (s) por el fabricante.
- Especie (s) en las que se recomienda el producto.
- Dosis recomendadas para las diferentes especies domésticas asi como las vias de adminstración.
- Advertencias, (toxicidad y antidoto).
- Muestras del producto para realizar las pruebas de laboratorio o de campo, (la cantidad de muestras se determinara de -- acuerdo al producto a registrar).
- Proyecto de marbete, bolsa o envase por cada una de las presentaciones del producto. (por duplicado).

' Anexar documentación cientifica nacional y/o internacional en el idioma original asi como su traducción al español.

' Si el producto ha sido registrado en otros paises anexar documentación correspondiente en el idioma original asi como su traducción al español.

Indicar el tiempo de eliminación del producto, en días u horas en que la carne, leche y huevos pueden ser consumidos después de ser administrados el producto a un animal, asi como los niveles de residuos del producto o sus metabolitos en los tejidos animales que son destinados para consumo humano (músculo, riñón, hígado, leche, huevos, piel, grasa, etc).

' En los casos en que el producto no haya sido desarrollado por el registrante y este protegido por alguna patente de fabricación exclusiva, deberá presentar la documentación para fabricarlo o distribuirlo autorizada por la empresa propietaria de los derechos.

' Cuando en la composición del producto se incluya un ingrediente activo de reciente investigación que no figure en las farmacopeas nacionales o internacionales el registrante - deberá anexar las publicaciones cientificas de los trabajos originales y sus traducciones al español.

-(Los documentos requeridos deberán entregarse por duplicado).

SAGRI

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD ANIM...
SUBDIRECCION DE SERVICIOS ZOOSANITARIOS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE PRODUCTOS PARA USO ANIMAL
REGISTRO DE PRODUCTOS

Documento
No.5

FOLIO
Nº 98514

DATOS DEL REGISTRANTE

NOMBRE: Laboratorios
RAZON SOCIAL: Laboratorios
DIRECCION:

DATOS DEL PRODUCTOR

NOMBRE: Laboratorios
RAZON SOCIAL: Laboratorios
DIRECCION:

NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO: "TRIQUILFA BOLOS"

FORMA FARMACEUTICA O FISICA: Bolos.

FORMULA, GARANTIA DE COMPOSICION Y TECNICA DE ELABORACION (SI EL ESPACIO ES INSUFICIENTE PROPORCIONE ESTE DATO SEPARADO EN HOJA ADICIONAL):

| | Cada bolo de 15 g. contiene: | Cada bolo de 2 g. Contiene: |
|---|---|---|
| Sulfadimidina..... | 3 g. | 400 mg. |
| Sulfadiazina ..... | 3 g. | 400 mg. |
| Sulfatiazol ..... | 6.75 g. | 900 mg. |
| Excipiente, c.b.p. ..... | 15 g. | |

TECNICA DE ELABORACION:

1.- Tamizar por malla No. 16 la sulfadimidina, sulfadiazina y sulfatiazol, incluyendo los excipientes.
2.- Mezclar en revolvedora durante 45 minutos y humedecer con una solución de agua y alcohol.
3.- Tamizar por malla No. 8 la mezcla, secar a temperatura de 60 - 70ºC.
4.- Agregar el granulado al amigel y estearato de Magnesio, mezclar.
5.- Comprimir, controles físicos y químicos.

PRESENTACIONES: Bolos de 2y15 gramos.

CARACTERISTICAS DEL ENVASE: Caja con 50 bolos y tarros de vidrio ámbar

USO ESPECIFICO DOSIFICACION: Bacteriostática. Uso oral o uterino. DOSIS: Especies mayores: 2 a 3 bolos al día repartidos en 1 a 2 dosis. Especies menores: 1/2 bolo dos veces al día. Uterino: 1 a 2 bolos.

DATOS DEL MVZ RESPONSABLE

NOMBRE Y FIRMA: Dr. Pablo Huerta Trejo...
REG. S.A.R.H.: 00677 CED. PROF.: 340...

DATOS DEL REGISTRANTE

NOMBRE Y FIRMA: Lic. Arturo Bravo Valdez.
PUESTO QUE OCUPA: Gerente General.

SOLICITUD RECIBIDA EL: 13-VIII-84

DICTAMEN

LABORATORIO:
DICTADO: APROBADO
FECHA: Vo. Bo.

LITERATURA Y ROTULADO

EXPEDIENTE TURNADOS EL: 13-VIII-84
RESUELTO: APROBADO
FECHA: 15-VIII-84 Vo. Bo.

REGISTRO No.: Q - 0035 - 021

VENCIMIENTO: JULIO DEL 85

# C A P I T U L O  V

# E L A B O R A C I O N  D E L  M A N U A L

# D E

# P R O D U C C I O N.

V.- ELABORACION DEL MANUAL DE PRODUCCION.

Antes de hablar del Manual de Producción, cabe la siguiente pregunta ¿Que es un manual de producción?.

Un Manual de Producción es un documento que contiene en forma ordenada y sistemática, información e instrucciones sobre organización, política y procedimientos de producción de la Empresa, necesarios para la mejor ejecución de las distintas operaciones de que se compone un proceso de fabricación de una forma farmacéutica veterinaria determinada.

Para alcanzar los objetivos deseados se requiere de un sistema de organización, que particularmente depende de las características propias de la empresa tales como: Tamaño del laboratorio, tamaño de áreas, tipo y cantidad de productos elaborados, maquinaria existente, equipo empleado, número de personal por cada área o departamento, etc.

La organización a grandes rasgos se puede esquematizar bajo la forma de un organigrama, que permite visualizar las interrelaciones existentes entre las diversas áreas o departamentos. Un organigrama no debe ser un modelo rígido, sino que puede ser modificado según las exigencias de la Empresa, ya sea introduciendo nuevas áreas y departamentos o suprimiendo y reagrupando otros. Varias premisas deben cumplirse para que un organigrama distribuya las responsabilidades y permita una operación armoniosa y efectiva, pero ninguna es mas importante que el respeto al canal de autoridad, ello significa que las relaciones interdepartamentales se llevan a cabo pasando siempre por la cabeza del grupo.

Otro aspecto muy importante es que la Dirección a su vez respete la autonomía de ciertos cargos, evitando - presiones que desalientan al funcionario a cargo de dichas responsabilidades. En la Industria Farmacéutica tanto humana como veterinaria es importantísimo que el responsable de Control de Calidad esté libre de presiones y pueda aprobar o rechazar de acuerdo a su criterio, dando por sentado que tiene la capacidad técnica y científica, para asegurar, certificar y validar las decisiones tomadas.

Otro punto muy importante es que todos los cargos estén correctamente desempeñados, esto se logra por dos caminos; la adecuada selección y la capacitación para el cargo. Es un requisito de las Practicas Adecuadas de Manufactura que los responsables de las diferentes áreas o departamentos como Producción y Control de Calidad, tengan estudios de licenciatura en el área de Química, así como título y cédula profesional debidamente registrados ante las autoridades competentes y experiencia en la Industria Farmacéutica. Este -- personal tendrá la autoridad para ser responsable de sus funciones.

El personal en los diferentes niveles tendrá la educación, entrenamiento o experiencia para llevar a cabo -- las operaciones que se le asignen y asegurar que los productos procesados tengan la calidad requerida.

El grupo humano es un ente dinámico que hay que conservar mejorar y respetar. Este respeto no solo debe llegar a los aspectos personales y espirituales, sino también a los físicos.

Esto es lo que se llama Seguridad e Higiene Industrial, la Seguridad Industrial es evitar los accidentes y la Higiene Industrial es trabajar en ambientes óptimos, saber como -- mantenerlos, detectar y corregir sus fallas.

Para poder evaluar al personal y obtener así un aumento de potencial, se deben tomar en cuenta los siguientes elementos:

| | |
|---|---|
| Disciplinarios | Asistencia<br>Puntualidad<br>Obediencia |
| Relaciones | Con los Jefes<br>Con los Compañeros<br>Con el resto del Personal |
| Confiabilidad | Calidad del trabajo<br>Seguridad en su actividad<br>Exactitud en sus informes |
| Capacidad | De aprender<br>De enseñar<br>De mejorar<br>De observación |

Las políticas generales o particulares en áreas de producción, son un criterio normativo sobre la actuación del personal en cuanto a problemas y soluciones cotidianas, ajustándose a las reglas o principios de la Empresa en - conjunto con las Buenas Prácticas de Manufactura.

## Manual de Producción

## Trisulfa Bolos

## Formula Maestra por Unidad

Cada Bolo de 15g contiene:

| | | |
|---|---|---|
| Sulfanilamida USP ..... | 3 | g |
| Sulfametazina USP ..... | 3 | g |
| Sulfatiazol USP ..... | 6.75 | g |
| Lactosa Anhidra USP ..... | 0.050 | g |
| Amigel ..... | 0.550 | g |
| Estearato de Magnesio USP ... | 0.250 | g |
| P.V.P. USP ..... | 0.250 | g |
| Alcohol USP ..... | 2.4 | ml |
| Acido Algínico USP ..... | 1.2 | g |
| Agua Purificada ..... | 2.6 | ml |

### Metodo de Elaboración

1.- Recepción y Pesado de materias primas recibidas de Almacén, aprobadas por Control de Calidad y verificadas por el responsable del área de pesado.

2.- Adicionar por etiqueta a la revolvedora de pantalón Parkinson (capacidad 50 Kg.) Sulfanilamida, Sulfametazina, Sulfatiazol, Lactosa y mezclar durante 30 min.

3.- Recibir en charola de acero inoxidable perfectamente limpia y seca la mezcla y adicionar por etiqueta una solución formada de P.V.P., Alcohol y Agua purificada. Mezclar hasta obtener una masa homogénea.

4.- Granular la masa obtenida en un granulador Alexander Werk con malla No. 8.

5.- Secar en horno de charolas a 60 - 70°C durante dos horas, moviendo el granulado cada 25 min, para obtener un secado homogéneo.

6.- Granular la masa obtenida en el granulador Alexander Werk con malla No. 8.

7.- Vaciar al mezclador de pantalón el granulado seco y agregar el Amigel, el Acido Algínico y el Estearato de Magnesio, mezclar durante 20 min.

8.- Tamizar por malla No. 8 la mezcla final.

9.- Toma de muestras por Control de Calidad, para determinación del peso promedio por bolo.

10.- Comprimir con peso promedio autorizado por Control de Calidad y toma de muestras por el supervisor de Control de Calidad para determinación de pruebas físicas y químicas: Friabilidad, Uniformidad de Contenido, Dureza, Aspecto, Color, Tiempo de Desintegración.

11.- Toma de muestras cada 15 min. de 10 bolos para grafica de variación de peso.

12.- Anexar todos los datos de Producción y Control de Calidad en el expediente del lote elaborado para la programación de su acondicionamiento.

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO.

Presentación: 50 Bolos de 15 g.

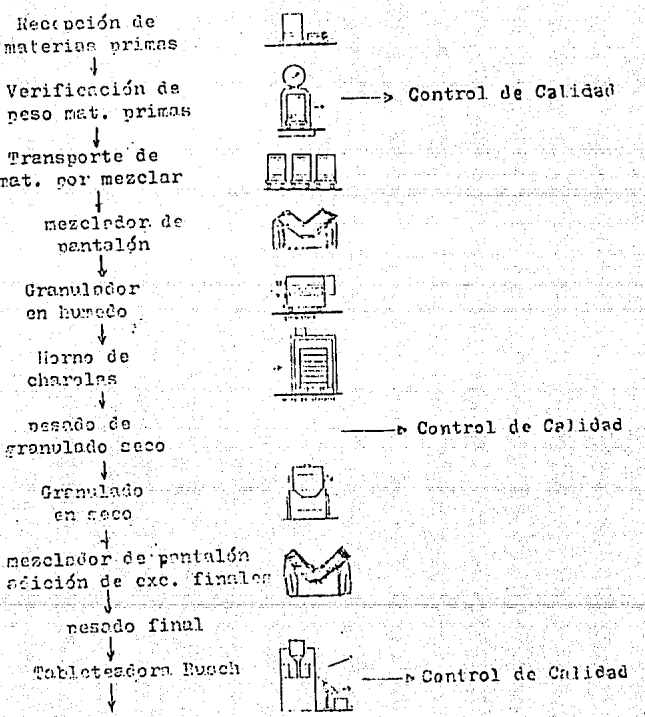
Envase Primario: Bolsa de Plastico Transparente Calibre 300 de 15x20 cm.

Envase Secundario: Tupper- Ware Blanco de 2 Lts. con tapa de cierre hermético de Polietileno de Baja Densidad.

Etiqueta.

DIAGRAMA DE FLUJO
DE MATERIALES

TRISULFA BOLOS.



## TRISULFA BOLOS

### CONTROL DEL PROCESO DE FABRICACION

Una organización moderna, no importa su tamaño, no se puede confiar a la memoria y arte del operador, sino que debe asegurarse que el proceso se seguirá exactamente de acuerdo a las instrucciones, y que cada operación se documentará adecuadamente como para que otro nivel de supervisión, por la lectura del informe pueda avalar esa operación demostrando que se han cumplido las instrucciones o poder identificar desviaciones a la misma y responsabilizar a los causantes de éstas.

El control durante el proceso de fabricación y la aplicación de las especificaciones para Trisulfa Bolos en los pasos intermedios de fabricación, permite la posibilidad de corregir cualquier desviación que es presente. Por ejemplo en el caso de Trisulfa Bolos es conveniente conocer la variación de peso a medida que se va comprimiendo, para que un valor fuera del límite pueda corregirse, antes de que se corra el riesgo de rechazo del lote total.

El objetivo del Control de Proceso de Fabricación es la verificación de que se esta cumpliendo con cada uno de los pasos que intervienen en la elaboración de un producto y esto esta dando los resultados esperados.
Esto será documentado y aprobado por el supervisor responsable en cada área.

# PROPOSICION DE CARTA CONTROL

Lote _____ Area COMPRIMIDOS

Producto _____ Fecha _____

| COMPROBACIONES | OBSERVACIONES | SUPERVISOR | FECHA |
|---|---|---|---|
| 1.- Diagrama de Flujo. | | | |
| 2.- Orden de producción. | | | |
| 3.- Orden de Producción a la vista del operario. | | | |
| 4.- Metodo de Elaboración a la vista del operario. | | | |
| 5.- Limpieza del area de Fabricación. | | | |
| 6.- Limpieza del Equipo. | | | |
| 7.- Orden de control Biol. | | | |
| 8.- Rotulación de Equipo. | | | |
| 9.- Ropa y Equipo del Person. | | | |
| 10.-Materias Primas Adecuadas y ordenadas. | | | |
| 11.-Materias Primas pesadas Correctamente. | | | |
| 12.-Mezclado de Mat. Prim. Tiempo de mezclado. | | | |
| 13.-Granulado en Humedo. | | | |
| 14.-Secado Tiempo. | | | |
| 15.-Granulado en seco. | | | |
| 16.-Mezclado Exc. Finoles. | | | |
| 17.-COMPRESION. | | | |

PRODUCCION _____ CONTROL DE CALIDAD _____

## ORDEN de PRODUCCION No. 1-907 Fecha

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PRODUCTO Trisulfa Bolos | CLAVE [illegible]-5502 | FORMA FARMACEUTICA Bolos | ELABORADA POR Luciano N. | | |
| Lote No. 5590-[illegible] | CANTIDAD 1500Kg. | PLANEACION F. Gtz. | INICIADA 2-I-90 | TERMINADA 2-I-90 | |

| CLAVE | MATERIAS PRIMAS | Cantidad según fórmula para | Cantidad requerida (agregar excesos) | No. de control de materia prima | Pureza | VALE DE ALMACEN: Cantidad pedida al almacén | VALE DE ALMACEN: Cantidad surtida por el almacén | Supervisó | COSTO Unitario | COSTO TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 26-032 | Sulfanilamida U.S.P. | 10 Kg | 300 Kg | AB-2534 | 100% | 300 Kg | 300 Kg | | | |
| 26-034 | Sulfametazina U.S.P. | 10 Kg | 300 Kg | AC 3401 | 95.5% | [illegible] | 300 Kg | | | |
| 26-036 | Sulfatiazol U.S.P. | 22.5 Kg | 675 Kg | AD-2641 | [illegible] | [illegible] | [illegible] | | | |
| 26-026 | Lactosa Anhidra U.S.P. | 0.160 Kg | 4.8 Kg | AC-2252 | [illegible] | [illegible] | [illegible] | | | |
| 26-014 | Amigel | 1.850 Kg | 55.5 Kg | AE-3002 | [illegible] | [illegible] | [illegible] | | | |
| 26-018 | Estearato de Magnesio USP | 0.850 Kg | 25.5 Kg | AC 3521 | 100% | [illegible] | 25.5 Kg | | | |
| 26-052 | P.V.P. USP | 0.670 Kg | 20.1 Kg | AD-[illegible] | 100% | [illegible] | 20.1 Kg | | | |
| 26-028 | Alcohol Potable USP | 8 Lts | 240 Lts | AN-7321 | Cumple | 240 Lts | 240 Lts | | | |
| 26-049 | Acido Alginico USP | 4 Kg | 120 Kg | AC-1327 | 100% | [illegible] | 120 Kg | | | |
| 26-001 | Agua Destilada | 86 Lts | 258 Lts | AC-0127 | Cumple | [illegible] | 258 Lts | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | [illegible] | RECIBIDA POR Luciano N | [illegible] |

CONTROL DE CALIDAD

| | | | |
|---|---|---|---|
| CANTIDAD TOTAL DEL PRODUCTO 1500 Kg. | FECHA DE ANALISIS Enero 93 | [illegible] | [illegible] |
| VENCIMIENTO 2-94 | SUPERVISO Luciano V | FECHA [illegible] 1-I-90 | |

[illegible] de Producto [illegible]

INSTRUCCIONES DE ENVASE

| | | |
|---|---|---|
| VENTA 20,250 U | USAR 29,250 U | EL PRODUCTO ESTA [illegible] |
| MUESTRA 20 U | REVISADO POR Toledo G. | FECHA 6 I 94 |

Gerente [illegible]

# ORDEN de ACONDICIONAMIENTO No. A0-1-90Y

| | | | |
|---|---|---|---|
| PRODUCTO: [illegible] | CANTIDAD DEL PRODUCTO: [illegible] | FORMA FARMACEUTICA: [illegible] | UNIDADES MUESTRA: [illegible] | LOTE No. [illegible] |
| ORDEN DE PRODUCCION No. [illegible]-90Y | FECHA: | TANQUE No: | UNIDADES-VENTA: 70 | GRAMAJE: [illegible] | FECHA DE CADUCIDAD: [illegible] |

| MATERIAL | INSUMO: CANTIDAD | ADICIONAL | VALE No. | CONTROL: CANTIDAD | UNIDAD | TOTAL | MATERIAL DESCHARGADO: CANTIDAD | UNIDAD | TOTAL | MATERIAL RECIBIDO A ALMACEN: CANTIDAD | VALE | MATERIAL DEVUELTO A ALMACEN: CANTIDAD | FECHA | VALE | MERMA | PRODUCTO TERMINADO: CANTIDAD | FECHA | VALE | MERMA | ALMACEN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cajas del producto | 100 | 5 | V-32 | | | | 5 | | | 2 | | | | | | | | | | |
| Etiquetas del producto | 2000 | 50 | V-24 | | | | 50 | | | 20 | V-30 | | | | | | | | | |
| [illegible] del producto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [illegible] cartón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [illegible] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [illegible] | 10000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [illegible] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [illegible] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cuchillas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Interiores | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cajas [illegible] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Etiquetas [illegible] | 2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| DESTACADO DE MATERIAL [illegible] | FECHA: [illegible] | UNIDADES OBTENIDAS: 1 [illegible] | ORDEN INICIADA: 3-7-90 | FECHA DE [illegible] MATERIAL: [illegible] | SUPERVISOR: [illegible] |
| RECEPCION DE MATERIAL [illegible] | MUESTRAS TOMADAS POR CONTROL: | TERMINADO: [illegible] | ORDEN TERMINADA: 3-7-90 | RECIBIDO EN ALMACEN: [illegible] | |

| | OPERADOR | SUPERVISOR | | OPERADOR | SUPERVISOR | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Marcado de cajas | [illegible] | [illegible] | Armar cajas del producto | [illegible] | [illegible] | |
| Marcado de etiquetas | [illegible] | [illegible] | Sellado | [illegible] | [illegible] | |
| Llenado | [illegible] | [illegible] | Perforar envases | [illegible] | [illegible] | |
| Revisado de cajas | [illegible] | [illegible] | Revisar etiquetado | [illegible] | [illegible] | |
| Revisado de etiquetas | [illegible] | [illegible] | | | | |
| Identificar [illegible] | [illegible] | [illegible] | | | | |
| Embarcado | [illegible] | [illegible] | | | | |
| Limpio | [illegible] | [illegible] | | | | |
| Mezcla de cajas | [illegible] | [illegible] | | | | |
| Colocar el producto terminado en cajas | [illegible] | [illegible] | | | | |
| Cortar unidades | [illegible] | [illegible] | | | | |
| Muestras de control | [illegible] | [illegible] | | | | |
| Lavado de tanques, [illegible] | [illegible] | [illegible] | | | | |
| Poner tapa | [illegible] | [illegible] | | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| SUPERVISOR DE [illegible] FECHA: [illegible] 3-7-90 | CONTROL DE CALIDAD: [illegible] | JEFE DE ACONDICIONAMIENTO: [illegible] | GERENTE: [illegible] |

PROPOSICION
DE

CARTA CONTROL DE ACONDICIONAMIENTO

Producto_____ Area_____

Lote_____ Fecha_____

| COMPROBACIONES | OBSERVACIONES | SUPERVISOR | HORA-FECHA |
|---|---|---|---|
| - Lineas de Empaque y Etiquetado Libres de Remanentes. | _____ | _____ | _____ |
| - Area y Equipos Limpios e Identificadas con datos del Producto por Acondicionar. | _____ | _____ | _____ |
| - Aprobación de Control de Calidad del Producto por Acondicionar. | _____ | _____ | _____ |
| - - - - Granel, Envases Primarios, Secundarios y Etiquetas corresponden al Producto por -- Acondicionar. | _____ | _____ | _____ |
| - Personal con indumentaria adecuada. | _____ | _____ | _____ |
| - Orden de Codificado a la Vista. | _____ | _____ | _____ |
| - Cálculos de Rendimiento. | _____ | _____ | _____ |
| - Destrucción de Material Impreso Remanente. | _____ | _____ | _____ |
| - Aprobación de Producto Final. | _____ | _____ | _____ |

PROPOSICION

ORDEN DE CODIFICADO

Producto _____ Area _____

Lote _____ Fecha _____

Presentación _____ Clave _____

Cantidad por Codificar

Caja ( ) _____

Etiqueta ( ) _____

| Realizó Operación | | Verificó Operación |
|---|---|---|
| _____ | Maquina limpia y Ajustada. | _____ |
| _____ | Ausencia de Materiales Sobrantes Codificado Anterior | _____ |
| _____ | Verificar Lote antes de Proceder a Codificar. | _____ |
| _____ | Toma de Muestras del Codificado por Control de Calidad. | _____ |

Fecha Inicio de Codificado _____

Fecha Terminación del Codificado _____

Autorizó _____ _____ _____

Control de Calidad Fecha No. de Aprobación del Codificado

Nota: Adjuntar una Muestra del Codificado al Dorso de esta Orden de Codificado.

PROPOSICION

DE

ETIQUETAS DE CONTROL DE AREA Y EQUIPO

PRODUCTO : _____

LOTE : _____

CONTROL DE AREA

LAVADO, ESTERILIZACION Y LIMPIEZA

Preparada por _____

Fecha _____

Supervisó _____

PRODUCTO : _____

LOTE : _____

CONTROL DE EQUIPO

LAVADO, ESTERILIZACION Y LIMPIEZA

Preparado por _____

Fecha _____

Supervisó _____

ETIQUETA CONTROL DE PESADO DE MATERIAS PRIMAS

ADHERIBLE A LA ORDEN DE PRODUCCION

Producto _____ Lote _____

MATERIA PRIMA _____

Cantidad _____

No. Análisis _____

Pesado por _____

Supervisó _____

# C A P I T U L O  V I

## N O R M A S  D E  C O N T R O L
## D E
## C A L I D A D .

NORMAS DE CONTROL DE CALIDAD.

MAQUINARIA Y EQUIPO.

AREA DE COMPRIMIDOS.

Nombre del equipo: Tableteadora Marca: Busch

H.P.: 1 Voltaje: 220 V

Planos Esquemáticos:

V E R F I G U R A No. 1

Metodos de limpieza: 1.- Verificar antes de armar la tableteadora que no haya residuos de ninguna especie en ésta.

2.- Sopletear con aire a presión toda la superficie de la tableteadora después de la fabricación de un lote de producto.

3.- Desarmar los punzones y la matriz, lavarlos en una solución jabonosa de Extrán liquido 1:10 con un escobillón de cerdas finas.

4.- Limpiar la parte externa del equipo con una franela humedecida con la solución de Extrán.

5.- Finalmente limpiar con una solución de alcohol al 70%

6.- Limpiar los punzones con una franela limpia y seca, evitando que estos se rayen.

- Pulirlos con Brasso y guardarlos individualmente con un cojinete que evite el rose.

NOTA.- Es importante hacer notar que la limpieza y cuidados de los punzones y la matriz deben ser extremos, ya que son la parte más delicada del equipo.

Instrucciones de manejo: El manejo del equipo debe ser realizado sólo por una persona capacitada y responsable del mismo.

1.- Seleccionar matriz y punzones adecuados según orden de producción.

2.- Colocar punzones inferiores, matriz y punzones superiores, verificando que no haya ningún tipo de fricción.

3.- Trabajar manualmente la maquina para comprobar que los punzones y la matriz coinciden perfectamente.

4.- Colocar la tolva de dosificación, checando que ésta no roce con los punzones inferiores al momento de expulsión del bolo.

5.- Ajustar peso.

6.- Ajustar dureza.

Mantenimiento Preventivo.

1.- Limpiar la máquina perfectamente de todo residuo de polvo, antes y después de cada proceso de fabricación para evitar aglomerados que -- puedan dañar y alterar el funcionamiento adecuado de la misma.

2.- Cada 200 horas de trabajo lavar la maquina con diesel ó petróleo, en las partes donde existe roce continuo de piezas metálicas.

3.- Lubricar la maquina.

4.- Verificar tensión de bandas y su desgaste.

5.- Verificar instalación eléctrica, cables, fusibles, switch.

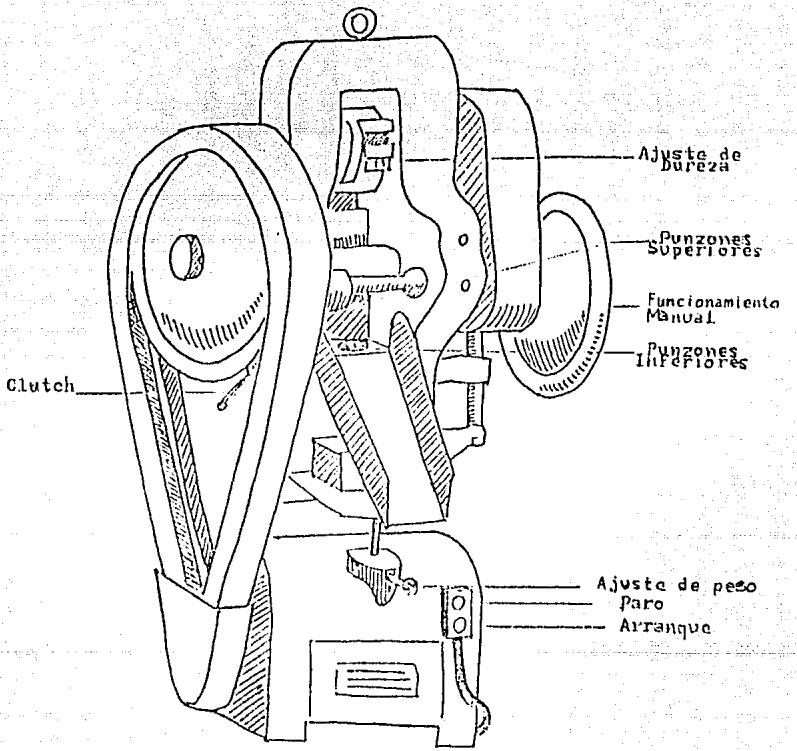
6.- Verificar funcionamiento de motor, rotación y voltaje.

7.- Verificar el buen estado del sistema de engranes.

AREA DE COMPRIMIDOS

PLANO ESQUEMATICO

TABLETEADORA BUSCH.




F I G U R A NO. 1

NORMAS DE CONTROL DE CALIDAD

MAQUINARIA Y EQUIPO.

AREA DE COMPRIMIDOS.

Nombre del equipo: Horno de Secado Marca: General Electric

H.P. 1/4 Voltaje: 220 V

Planos esquematicos:

V E R F I G U R A No. 2

Métodos de Limpieza: 1.- Sopletear con aire limpio la parte interior del horno.

2.- Lavar con agua destilada y jabón - biodegradable (Extrán liquido 1:10)

3.- Limpiar con una esponja húmeda que contenga alcohol potable.

4.- Sopletear las charolas que deben - ser de acero inoxidable, lavarlas y aseptizarlas, siguiendo el mismo procedimiento anterior.

Instrucciones de Manejo: 1.- Introducir las charolas con el polvo a secar.

2.- Verificar que cierre herméticamente la puerta del horno.

3.- Seleccionar la temperatura girando la perilla del termostato.

4.- Seleccionar el tiempo de secado por - medio del reloj.

5.- Conexión del switch de encendido.

Mantenimiento Preventivo.- Limpiar el equipo antes y des-- pués de cada proceso de fabricación.

2.- Realizar el mantenimiento preventivo cada 30 días de trabajo.

3.- Verificar el funcionamiento del termostato.

4.- Verificar flujo del aire caliente.

5.- Verificar el estado de las resistencias eléctricas.

6.- Verificar el funcionamiento del Timer - Automático por medio de cronómetro.

7.- Revisar el cableado, que éste no presente roturas, raspaduras, falsas uniones.

8.- Revisar el sello de las puertas.

AREA DE COMPRIMIDOS

PLANO ESQUEMATICO

HORNO ELECTRICO.

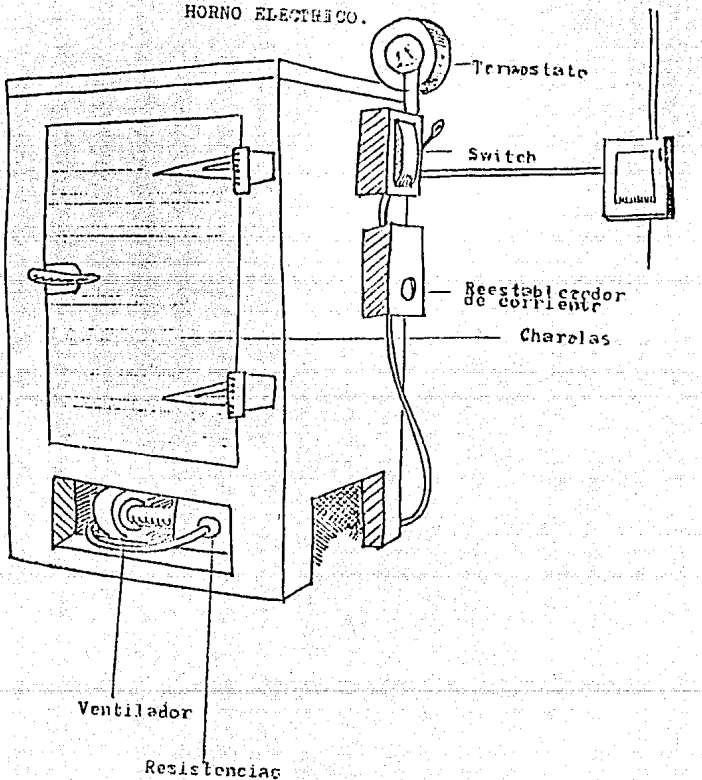



FIGURA NO. 2

NORMAS DE CONTROL DE CALIDAD

MAQUINARIA Y EQUIPO

AREA DE COMPRIMIDOS

Nombre del equipo: Granulador Marca: Alexander-Werk

H.P.: 1/2 Voltaje : 220 V

Planos Esquematicos:

V E R F I G U R A No. 3

Métodos de Limpieza: 1.- Lavar las piezas del granulador perfectamente con agua y jabón (biodegradable), tales como; tamices, aspas, carcazas, embudo de vaciado.

2.- Antes de la fabricación de un lote de producto, limpiar las piezas con una solución de alcohol potable.

Instrucciones de manejo: 1.- Seleccionar el tamiz adecuado, según orden de producción.

2.- Fijar el tamiz, observando que la presión de éste con las aspas sea la adecuada.

3.- Accionar el botón de arranque en la posición No. 1

4.- Dosificar el polvo a través del embudo de recepción.

5.- Recibir el polvo a través del embudo de vaciado sobre las charolas de secado

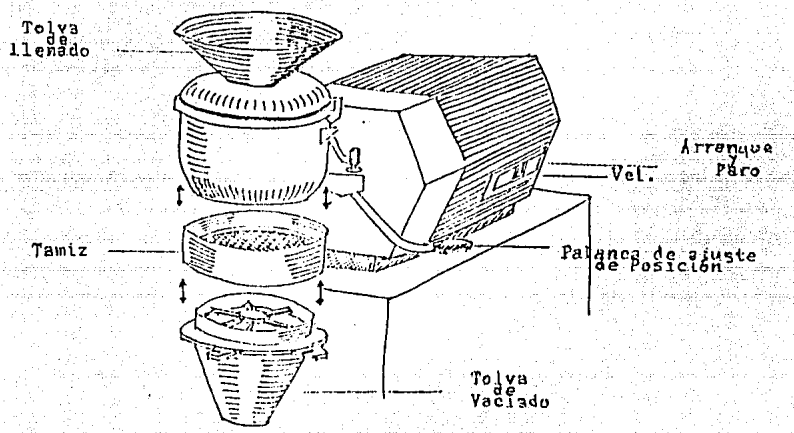
Mantenimiento Preventivo: Limpiar el equipo antes y después de cada proceso de fabricación.

1.- Realizar el mantenimiento preventivo del equipo cada 100 horas de trabajo.
2.- Verificar el buen estado de las aspas.
3.- Verificar el buen estado de los tamices.
4.- Llevar a cabo una lubricación general.
5.- Verificar el funcionamiento del motor.
6.- Verificar el cableado general.

AREA DE COMPRIMIDOS

PLANOS ESQUEMATICOS

GRANULADOR ALEXANDER-WERK




F I G U R A NO. 3

NORMAS DE CONTROL DE CALIDAD

MAQUINARIA Y EQUIPO

AREA DE COMPRIMIDOS

Procedimientos para la operación, limpieza, calibración y mantenimiento de la maquinaria y equipo.

Nombre del equipo: Mezclador de pantalon. Marca: Patterson.

H.P. : 1/3 Voltaje: 220 V.

Planos Esquemáticos:

V E R F I G U R A No. 4

Métodos de limpieza: 1.- Lavar con agua y Extran líquido 1:10 antes y después de usar el equipo.

2.- Enjuagar con agua destilada.

3.- Aseptizar con alcohol potable las áreas y el equipo.

4.- Checar que las áreas y el equipo estén perfectamente limpios antes y después de cada proceso de fabricación.

Instrucciones de manejo: El manejo debe ser realizado sólo por la persona capacitada y responsable del equipo.

1.- Checar que el cierre de las tapas superiores y la tapa inferior sea hermético.

2.- Conectar el Switch, teniendo cuidado de que no haya una persona cerca del equipo.

3.- Oprimir botón de arranque.

4.- Oprimir botón de paro.

5.- Vaciar el contenido abriendo la tapa inferior.

Mantenimiento Preventivo: 1.- Limpiar el equipo antes y después de cada proceso de fabricación, siendo esto verificado por el supervisor del área.

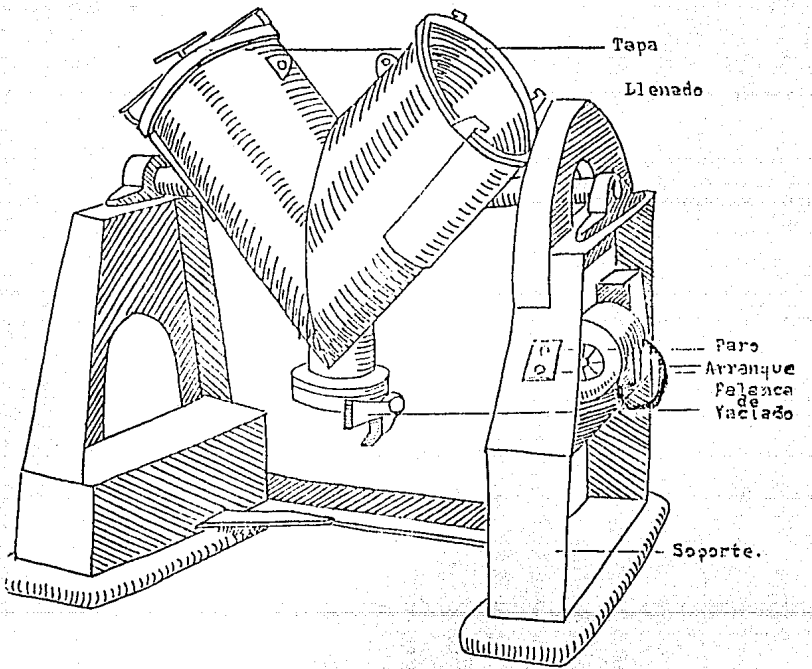
2.- Efectuar el mantenimiento preventivo cada 30 dias de trabajo verificando:

- Cierre de tapas
- Empaques
- Lubricación
- Motor
- Cadena de rotación
- Cables eléctricos
- Fusibles y Switch.

AREA DE COMPRIMIDOS

PLANO ESQUEMATICO

MEZCLADOR DE PANTALON.




F I G U R A NO. 4

NORMAS DE CONTROL DE CALIDAD

MAQUINARIA Y EQUIPO

AREA DE COMPRIMIDOS.

Nombre del Equipo: Báscula de Plataforma Marca: Noval

Capacidad : 250 Kg.

Planos Esquematicos:

V E R F I G U R A No. 5

Métodos de limpieza: 1.- Limpiar la báscula antes y después de cada lote fabricado.

2.- Debe estar libre de cualquier residuo de polvo, lo cual será verificado por el supervisor respectivo.

3.- La superficie de la báscula debe ser lisa para su mejor limpieza, y de acero inoxidable.

4.- Limpiar con una solución de Extrán 1:10.

5.- Aseptizar con una solución de alcohol potable.

Instrucciones de Manejo: 1.- Colocar el material por pesar.

2.- Seleccionar las pesas en el lugar de equilibrio marcado.

3.- Tomar la lectura

4.- Anotar en la libreta de registro los pesos y taras correspondientes.

Mantenimiento Preventivo; 1.- Hacer el mantenimiento cada 30 dias.

2.- Verificar la exactitud por medio de pesas externas autorizadas por SECOFI.

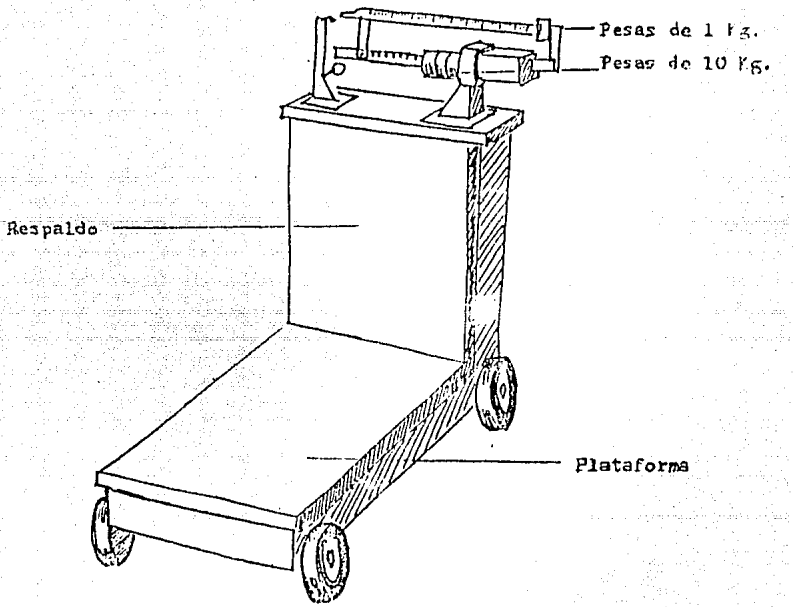
3.- Llevar a cabo una limpieza general.

4.- Lubricar el equipo.

AREA DE COMPRIMIDOS

PLANO ESQUEMATICO

BASCULA DE PLATAFORMA.




F I G U R A NO. 5

ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD
DE ACUERDO A LIBROS DE USO OFICIAL
MATERIAS PRIMAS.
PRODUCTO: TRISULFA BOLOS.

Materia Prima: SULFAMILAMIDA. Formula: $C_6H_8N_2O_2S$ Clave: LC-032
Formula Estructural: P.M.- 172.21

Contiene no menos de 99% calculado en base seca.

- DESCRIPCION.- Polvo cristalino de color blanco, inodoro, es afectado por la luz.
- SOLUBILIDAD.- Soluble en agua hirviendo, menos soluble en agua fría, soluble en acetona, alcohol, glicerina, ácidos diluidos, y en hidróxidos alcalinos diluidos.
- IDENTIFICACION.- Dá las reacciones de las aminas primarias. Fundir 50 mg en un tubo de ensaye, desarrolla intenso color azul-violeta; con posterior calentamiento desprende olor a amoniaco y a anilina.
- TEMPERATURA DE FUSION.- Funde entre 164.5°C y 166°C.
- ACIDEZ.- Calentar 1.5 g en 75 ml de agua destilada a 75°C enfriar y filtrar. El filtrado es neutro al tornasol.
- PERDIDA POR SECADO.- Secado a 105°C durante 2 horas no pierde más de 0.5% de su peso.
- CLORUROS Y SULFATOS.- En el filtrado para la prueba de acidez, hacer las pruebas para cloruros y sulfatos. La muestra no debe contener más de 140 ppm de cloruros y no más de 400 ppm de sulfatos.

- VALORACION.- Disolver 300 mg, en HCl al 10% y titular con nitrito de sodio 0.1 M . Seguir el metodo general para sulfas.
- CALCULOS.- Cada ml de nitrito de sodio 0.1 M equivale a 17.22 mg de Sulfanilamida. (18)

ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD
DE ACUERDO A LIBROS DE USO OFICIAL.
MATERIAS PRIMAS.
PRODUCTO: TRISULFA BOLOS.

Materia Prima: SULFAMETAZINA USP. Formula: $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ Clave: LG/034

Formula Estructural:

Contiene no menos de 99% calculado en base seca.

- DESCRIPCION.- Polvo ó cristales de color blanco ó cremoso, casi sin olor y de sabor amargo.
- SOLUBILIDAD.- Casi insoluble en agua, soluble en 120 partes de alcohol, en ácidos minerales diluidos y en soluciones acuosas de hidróxidos y carbonatos alcalinos.
- IDENTIFICACION.- Dá las reacciones características de las aminas primarias, produciendo un precipitado naranja-rojizo brillante.
- ACIDEZ.- Calentar a 70°C durante 5 min, 1 g de la muestra con 50 ml, de agua recientemente hervida. Enfriar rápidamente y filtrar; 25 ml, del filtrado requieren no más de 0.2 ml. de NaOH 0.1 N para su neutralización, empleando azul de bromotimol como indicador.
- TEMPERATURA DE FUSION.- Funde entre 197°C y 199°C.
- PERDIDA POR SECADO.- Secado a 105°C durante 2 horas pierde no más de 0.5% de su peso.
- VALORACION.- Disolver 500 mg. de la muestra en 75 ml, de agua destilada con 10 ml, de HCl conc. Enfriar y titular con nitrito de sodio 0.1 M. Seguir el metodo general para Sulfas.

- CALCULOS.- Cada ml. de nitrito de sodio 0.1 N. equivale a 27.83 mg. de Sulfametazina. (18)

ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD

DE ACUERDO A LIBROS DE USO OFICIAL.

MATERIAS PRIMAS.

PRODUCTO: TRISULFA BOLOS.

Materia Prima: SULFATIAZOL USP. Formula: $C_9H_9N_3O_2S_2$ Clave: LG-036

Formula estructural; P.M.-255-32

Contiene no menos de 99% calculado en base seca.

- DESCRIPCION.- Polvo cristalino de color blanco ó cremoso, casi sin olor, estable al aire, se obscurece con la exposición a la luz.
- SOLUBILIDAD.- Casi insoluble en agua y en alcohol, soluble en acetona, en ácidos minerales diluidos y en hidróxidos alcalinos.
- TEMPERATURA DE FUSION.- Funde entre 199°C y 200°C.
- IDENTIFICACION.- Dá las reacciones características de aminas primarias.

  Calentando en un tubo de ensaye un poco de muestra hasta fundir, produce un color rojo con desprendimiento de olores de amoniaco, anilina y acido sulfídrico.

  Pesar unos 20 mg de muestra añadir 5 ml. de agua destilada, agregar gota a gota una sol. de NaOH hasta disolución, luego 2 ó 3 gotas de sulfato cúprico S.R. Forma un precipitado de color púrpura.

-ACIDEZ.- Calentar 2g de muestra con 100 ml, de agua destilada a 70°C durante 5 min, enfriar rápidamente y filtrar; 25 ml, del filtrado requieren no más de 0.5 ml. de NaOH 0.1 N para su neutralización usando fenolftaleina como indicador.

- PERDIDA POR SECADO.- Secado a 105°C durante 2 horas pierde no más de 0.5% de su peso.
- VALORACION.- Disolver 0.5 g de muestra en una mezcla de 50 ml, de agua destilada y 5 ml, de HCl conc, Enfriar y titular con nitrito de sodio 0.1 M. Seguir el metodo general para sulfas.

CALCULOS.- Cada ml. de nitrito de sodio 0.1 M. equivale a 25.53 mg, de Sulfatiazol. (18)

ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD
DE ACUERDO A LIBROS DE USO OFICIAL.
MATERIAS PRIMAS
PRODUCTO: TRISULFA BOLOS.

Materia Prima: ACIDO ALGINICO. Clave: LG-049.
Es un carbohidrato hidrofílico coloidal que se extrae con álcali diluidos de varias especies de algas marinas cafés (Phacophyceae).

- DESCRIPCION.- Polvo fibroso de color blanco o blanco amarillento; inodoro o prácticamente inodoro; insípido.
- SOLUBILIDAD.- Soluble en soluciones alcalinas; insoluble en agua y en disolventes orgánicos.
- IDENTIFICACION.- Agregar 1 ml de SR de cloruro de calcio a 5 ml de una solución 1 en 150 de la muestra en solución 0.1 N de hidróxido de sodio. Se forma un precipitado gelatinoso voluminoso.
- LIMITES MICROBIANOS.- La cuenta total de bacterias no debe exceder de 200 por g, y no deben presentarse microorganismos patógenos.
- PH.- Entre 1.5 y 3.5. En una dispersión 3 en 100 de la muestra en agua.
- PERDIDA POR SECADO.- Secar a 105°C durante 4 horas. Pierde no mas del 15.0 por ciento de su peso.
- CONSERVACION.-En recipientes bien cerrados. (13)

ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD
DE ACUERDO A LIBROS DE USO OFICIAL.
MATERIAS PRIMAS
PRODUCTO: TRISULFA BOLOS.

Materia Prima: POLIVIDONA. Formula: $(C_6H_9NO)n$. Clave: LG-052
Formula Estructural:

Es un polímero sintético que consiste principalmente de grupos lineales de 1 - vinil - 2 pirrolidona, según el grado de polimerización resultan polímeros de varios pesos moleculares. Se caracteriza por su viscosidad en solución acuosa, expresada como valor K en un rango de 10 a 95. El valor de K, teniendo un valor nominal de 15 ó menos, es de no menos de 85 y no más de 115 por ciento del valor nominal K y el valor de K teniendo un valor nominal con un promedio de mas de 15, es no menos de 90 por ciento y no mas de 108 por ciento del valor nominal K o promedio del rango del valor nominal K. (13)

- DESCRIPCION.-Polvo blanco a amarillo pálido; tiene un ligero olor. Es higroscópico.
- SOLUBILIDAD.-Soluble en agua, alcohol y cloroformo; casi insoluble en éter.
- IDENTIFICACION.-Disolver 75 mg de nitrato de cobalto y 300 mg de tiocianato de amonio en 2 ml de agua. Agregar a esta solucion, 5 ml de solucion (1 a 50) de la muestra; acidificar la solución resultante con solución 3 N de ácido clorhídrico. Se forma un precipitado azúl pálido.

- CONTENIDO DE HUMEDAD.- No más de 5%.
- RESIDUO DE IGNICION.- No más de 0.1%
- VALOR K.- Pesar una cantidad de muestra sin secar, equivalente en base anhidra a la cantidad especificada en la tabla siguiente:

| VALOR NOMINAL | g |
|---|---|
| ≤ 18 | 5 |
| > 18 | 1 |

Disolver la muestra en 50 ml de agua, en un matraz volumétrico de 100 ml, diluir a volumen con agua y mezclar. Dejar reposar 1 hora y determinar la viscosidad (MGA-0951 utilizando un viscosímetro tubo capilar) de ésta solución a 25 ± 2°C. Calcular el valor K de polividona por la fórmula:

$$\left( \frac{300c\log z + (c+1.5\log z)^2 + 1.5c\log z - c}{0.15c + 0.03c^2} \right)^{0.5}$$

En la que c es el peso en g en base anhidra de la muestra en cada 100 ml de solución y z es la viscosidad de la solución de la muestra relativa a la del agua.

CONSERVACION.- En recipientes herméticos.

ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD
DE ACUERDO A LIBROS DE USO OFICIAL.
MATERIAS PRIMAS.
PRODUCTO: TRISULFA BOLOS.

Materia Prima: LACTOSA USP. Formula: $C_{12}H_{22}O_{11}H_2O$ Clave: LG-026

Formula Estructural: P.M.- 360.3

- DESCRIPCION.- Polvo blanco cristalino, inodoro.
- SOLUBILIDAD.- Soluble en 6 partes de agua, prácticamente insoluble en alcohol.
- IDENTIFICACION.- A 5 ml de una solución al 1% p/v agregar 2 ml de NaOH 2M y 0.15 ml de una solución de sulfato de cobre; la solución es azúl y clara. Calentar a ebullición; se produce un abundante precipitado rojo.
- ROTACION ESPECIFICA.- $+52.2^{o}$ a $=52.8^{o}$.
- ACIDEZ.- Disolver 30 g en 100 ml de dióxido de carbono libre de agua por calentamiento, agregar o.5 ml de solución de fenolftaleina diluida; la solución es incolora. No más de 1.5 ml de una solución de NaOH 0.1M es necesaria para producir un color rosa.
- CLARIDAD DE SOLUCION.- Calentar 15 g con 50 ml de agua, enfriar. La solución es clara.
- MATERIA SOLUBLE EN ETANOL.- Mezclar 5 g de muestra con 20 ml de etanol (90%) por 10 min. Filtrar a travéz de papel filtro, evaporar 10 ml del filtrado y secar el residuo de $100^{o}$ a $105^{o}$ por 10 min; el residuo pesa más de 12 mg.

- CONSERVACION.- La Lactosa de ser conservada en recipientes bien cerrados. (15)

ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD
DE ACUERDO A LIBROS DE USO OFICIAL.
MATERIAS PRIMAS.
PRODUCTO: TRISULFA BOIOS.

Materia Prima: ESTEARATO DE MAGNESIO USP. Clave; LG-018
Contiene no menos de 3.8% y no más de 5% de Magnesio, calculado en base seca.

- DESCRIPCION.- Polvo blanco fino, ligero, inodoro o con un débil olor a ácido esteárico, untuoso al tacto.
- SOLUBILIDAD.- Prácticamente insoluble en agua, en alcohol absoluto y éter.
- IDENTIFICACION.- (A) Calentar 1g de la muestra con 30 ml de una mezcla de agua-ácido sulfúrico (25:5), se liberan los ácidos grasos flotando como capa -- oleosa sobrenadante en el líquido, y la capa acuosa da positivas las reacciones para magnesio. (B) La parte sólida obtenida en la prueba (A), después de dos lavados tiene un punto de congelación no menor de 52°C.
- ACIDEZ o ALCALINIDAD.- Mezclar 1g con 20 ml de agua, calentar por un minuto agitando continuamente, enfriar y filtrar; pH del filtrado, entre 6.2 y 7.4.
- PERDIDA POR SECADO.- Cuando se pesa a peso constante entre -- 100°C y 105°C, pierde no más de 6% de su peso.
- VALORACION.- A 0.75 g de la muetra agregar 25 ml de 1-butanol, 25 ml de alcohol absoluto, 5 ml de amoniaco 13.5M y 3 ml de buffer de amonio pH 10. Calentar entre 45°C y 50°C, añadir 30 ml de una solución de -- EDTA disódico 0.1 M y 0.15 ml de una solución -

al 2% (p/v) de negro mordiente 11 en trietanolamina y titular con una solución de sulfato de zinc 0.1 M hasta cambio de coloración de azul a violeta. Repetir la operación con un blanco. Cada ml de EDTA disódico 0.1 M es equivalente a 0.002431 g de Mg.

- CONSERVACION.- El Estearato de Magnesio debe guardarse en contenedores herméticamente cerrados. (15)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Nombre Común: [illegible] Formula Química: [illegible]

Formula Internacional [illegible] [illegible]

Contiene no menos de [illegible] y no más de [illegible] por peso, [illegible] expresados a no menos de [illegible] y no más de [illegible] por volumen a [illegible] de etanol.

- DESCRIPCION.- Líquido incoloro, claro volátil y móvil. [illegible] a bajas temperaturas se volatiliza rápidamente. Olor [illegible] característico y sabor ardiente. Es flamable. Hierve a cerca de 78°C.

- SOLUBILIDAD.- Soluble en agua, éter y cloroformo.

- IDENTIFICACION.- Verter 5 gotas de la muestra en un pequeño vaso con 1 ml de solución acuosa (1:50) de permanganato de potasio y 5 gotas de solución 2N de ácido sulfúrico, tapar el vaso inmediatamente con un papel filtro humedecido con una solución recientemente preparada de 0.1 g de nitroferricianuro de sodio y 0.25 g de piperazina en 5 ml de agua. Se produce un intenso color azul sobre el papel filtro. El color empieza a palidecer después de algunos minutos.

- DENSIDAD.- Entre 0.812 y 0.816 a 15°C.

- METANOL.- Sobre un mosaico blanco depositar una gota de alcohol, agregar una gota de agua, una gota de ácido fosfórico diluido 1:20 y una gota de solución acuosa de permanganato de

potasio 1:20; mezclar y dejar reposar durante 1 min, agregar solución acuosa 1:20 de sulfito ácido de sodio, gota a gota, hasta que desaparezca la coloración del permenganato de potasio. Si persiste la coloración café, agregar una gota de ácido fosfórico diluido. A la solucion incolora resultante, agregar 5 ml de SR recién preparada de ácido cromátrópico, calentar a BM a 60°C durante 10 min. No aparece coloración violeta.

- CONSERVACION.- El alcohol debe conservarse en recipientes herméticamente cerrados y alejados del fuego.(13)

ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD

DE ACUERDO A LIBRO DE USO OFICIAL.

MATERIAS PRIMAS.

PRODUCTO: TRISULFA SOLOS.

Materia Prima: AGUA PURIFICADA Clave: LG-001

El agua Purificada puede ser obtenida por destilación, ósmosis inversa, tratamiento por intercambio iónico u otro método apropiado, y no contiene sustancias extrañas.

- DESCRIPCION.- Liquido transparente, incoloro e inodoro.
- pH.- Entre 5.0 y 7.0 medido potenciométricamente empleando una solución preparada por adición de 0.30 ml de solución saturada de KCl a 100 ml de muestra.
- CLORUROS.- A 100 ml de muestra, añadir 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml de nitrato de plata SR. No debe aparecer opalescencia luego de 15 min.
- SULFATOS.- A 100 ml de muestra añadir 1 ml de SR de BaCl. No debe producirse turbidez.
- CALCIO.- A 100 ml de muestra añadir 2 ml de SR de oxalato de amonio. No debe producirse turbidez.
- BIOXIDO DE CARBONO.- A 25 ml de muestra añadir 25 ml de SR de hidróxido de calcio. La mezcla debe permanecer transparente.
- SOLIDOS TOTALES.- Evaporar a sequedad 100 ml de muestra a BM y secar a 105°C durante una hora. El total de residuo no deberá ser mayor a 1 mg (0.001%).

- PUREZA BACTERIOLOGICA.- No más de 800 UFC por 100 ml (mesófilos aerobios) y ausencia de patógenos.

- MARBETE.- Cuando se le empaque, indicar en el marbete su método de preparación.

- CONSERVACION.- En recipientes herméticamente cerrados que conserven sus propiedades de pureza química y microbiológica. (13)

NORMAS DE CONTROL DE CALIDAD.

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO.

PRODUCTO: TRISULFA BOLOS.

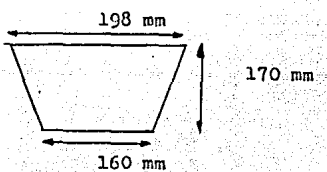
Nombre del Material: Tupper Ware pigmentado en blanco.

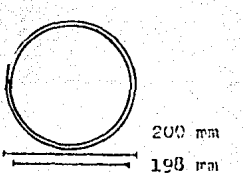
Nombre del Proveedor: Promoplastic S.A. Caracteristicas del Material. Polietileno de Baja Densidad.

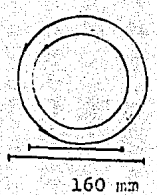
No. de Clave Interno: TPW-TB-55

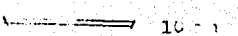
Especificaciones:

| Cuerpo de Envase | | Tapa | |
|---|---|---|---|
| Medidas. | | Medidas. | |
| Diametro Superior | 198 mm | Diametro exterior | 200 mm |
| Diametro inferior | 160 mm | Diametro interior | 198 mm |
| Altura | 170 mm | Base de cierre | 10 mm |
| Grosor | 2 mm | | |



NORMAS DE CONTROL DE CALIDAD

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO.

PRODUCTO: TRISULFA BOLOS.

Nombre del material : Etiqueta

Nombre del Proveedor: Impresos Gutemberg

No. de Clave Interno: ET-TB-55

Especificaciones:

Papel : Fino SP/1

Ancho : 5 puntos

Largo : 140 mm

Altura: 87 mm

Tintas: dos

Color: Amarillo y Negro

Leyenda Contenido:

Contenido Neto

Nombre del producto

Registro S.A.R.H.

Logotipo

Formula

Dosis

Vía de Admon

Indicaciones

Consulte al Medico Veterinario.

Hecho en México por:

Nombre del Laboratorio

Dirección

+++ A continuación se anexa Muestra Patrón.

MUESTRA PATRON

ETIQUETA.

[redacted]

BOLOS DE 15 g.

# TRISULFA

[redacted]

FORMULA: [redacted] Reg. S.A.R.H. No. O 0036 024

Cada bolo de 15 g. contiene:

| | |
|---|---|
| Sulfadimidina | 3 g. |
| Sulfadiazina | 3 g. |
| Sulfatiazol | 6,75 g. |
| Excipiente, c. b. p. | |

Dosis: Especies Mayores: 2 a 3 bolos al día por vía oral, repartidos en 1 ó 2 dosis.

Especies Menores (de 50 a 100 Ks.) 1/2 bolo 2 veces al día.

Por vía intrauterina, 1 ó 2 bolos.

Para el tratamiento de aquellas infecciones susceptibles a la Sulfamidoterapia.

[redacted]

CONSULTE AL MEDICO VETERINARIO

Hecho en México

[redacted]

BOLOS DE 7 g.

# TRISULFA

Reg. S.A.R.H. No. [illegible]

FORMULA:

Cada bolo de 7 g. contiene:

| | |
|---|---|
| Sulfadimidina | [illegible] mg |
| Sulfadiazina | [illegible] mg |
| Sulfatiazol | [illegible] mg |
| Excipiente, c. b. p. | |

Dosis: Ganados y Potros: [illegible]

Becerros y Borregos: [illegible] de peso

Para el tratamiento de aquellas infecciones susceptibles a la Sulfamidoterapia.

[redacted]

CONSULTE AL MEDICO VETERINARIO

Hecho en México

NORMAS DE CONTROL DE CALIDAD.

PRODUCTO TERMINADO

CARTA CONTROL

PRODUCTO: TRISULFA BOLOS.

Lote: 5590-FEG Clave producto: LG-5502

Cantidad: 1500 Kg Unidades Muestra: 10

- PRUEBAS FISICAS: Variación de peso menos del 2%
  Dureza 6 Kg.
  Friabilidad menos del 2%
  Desintegración 9 min.
  Variación de contenido 2.5%

- PRUEBAS QUIMICAS: Valoración Sulfas Totales 98.9%
- PRUEBAS MICROBIOLOGICAS: Pasa la prueba

ACEPTADO _____ RECHAZADO _____

Analizó _____ Verificó _____
Nombre y firma Nombre y firma

Jefe Control de Calidad _____
Nombre y firma

# C A P I T U L O  V I I

## R E C O M E N D A C I O N E S

O

## S U G E R E N C I A S.

En este trabajo se marcan los pasos mínimos a seguir en un proceso de fabricación de una forma farmacéutica veterinaria denominada Bolos.

Es recomendable y de gran importancia, el contar con una guía de manufactura y de control como base fundamental para cualquier producto farmacéutico veterinario, Esta guía son las -- Buenas Practicas de Manufactura, complementandose con las Buenas Practicas de Laboratorio.

Para lleva a cabo la aplicación de las Buenas Practicas de Manufactura, es necesario la buena comunicación con el personal a todos los niveles, desde el Director General, hasta el que realiza el aseo, ya que se crea un círculo de confianza, se generan nuevas ideas para el mejor y más eficaz desempeño de sus labores.

Este trabajo se realizó para motivar en la Industria Farmacéutica Veterinaria Nacional la conciencia de que elaborando productos de buena calidad, y cumpliendo las normas adecuadas podremos garantizar un desarrollo favorable de esta Industria, la cual colabora a la salud pública en beneficio de nuestro pais.

En Resumen, se puede decir que las Buenas Practicas de - Manufactura deben estar basadas en las Politicas de Calidad de la empresa, utilizando toda su capacidad y vocación de servicio para alcanzar el nivel de calidad deseado, contando con las instalaciones adecuadas, personal calificado a todos los niveles jerárquicos, que estén concientizados en lo que significan las Buenas Practicas de Manufactura.

El seguimiento adecuado de las Buenas Practicas de Manufactura redituará beneficios, obteniendo medicamentos de uso veterinario que cumplan con su objetivo, y a la vez sea de beneficio para la empresa que los produce.

# C A P I T U L O  V I I I

# B I B L I O G R A F I A .

BIBLIOGRAFIA.

1.- Font. Quer. P. Medicamenta I, sexta ed.
Ed. Vabur (1962)

2.- Noriega J. M. Curso de Farmacia Galénica
tercera ed. Ed. Acribia (1936)

3.- Helman J. Farmacotécnia Teórica y Práctica
Tomo VI, Ed. CECSA (1982)

4.- Code of Federal Regulations, Food & Drugs.
Title 21, Parts 200 to 299 (1981)

5.- Guia para efectuar Prácticas Correctas de Manufactura
en la Industria Farmacéutica. Academia Nacional de Ciencias
Farmacéuticas, Asociación Farmacéutica Mexicana. (1983)

6.- Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de
Manufactura (CIPAM). Guia de Procedimientos Adecuados
de Manufactura Farmacéutica. segunda ed. (1986)

7.- Couriel D.B. Validación de Procesos Farmacéuticos,
Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. CEMIFAR México (1982)

8.- Serie de Informes Técnicos, Organización Mundial de la
Salud (O.M.S.). El Aporte de la Veterinaria a la Salud
Pública. 573, Ginebra (1975)

9.- Veterinary, Pharmaceuticals and Biologicals (VPB).
Ed. Harwal Publishing Company. 3/1 to 3/22 (1980-1981)

10.- Sociedad Mexicana de Medicina y Cirugía Zootecnicas.
sobre la denominación del Medico Veterinario.
México (1978).

11.- Voigt R. Tratado de Tecnología Farmacéutica
Ed. Acribia España (1983)

12.- The Merck Index of Chemicals and Drugs,
Published by Merck and Co. Inc.
Tenth Edition (1983)

13.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
5a. Edición, Secretaria de Salud
México (1988)

14.- Sandell E. Pharmaceutics Galenical Pharmacy
Ed. Boktryckeri AB Thule. Stockholm (1968).

15.- United States Pharmacopeia XXI
Mack Publishing Co. Easton Pa. (1985).

16.- The National Formulary. Sixteenth Edition.
Mack Publishing Co. Easton Pa. (1985)

17.- British Pharmacopoeia (Veterinary)
Ed. Her Majesty's Stationary Office
London (1977).

18.- British Pharmacopoeia
Published for The General Medical Council
London (1968)