



76
201

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**" GUIA DE DOCUMENTACION INDIRECTA REQUERIDA EN
LA INDUSTRIA FARMACEUTICA PARA EL DESARROLLO,
REGISTRO Y MANUFACTURA DE UN PRODUCTO "**

**TRABAJO ESCRITO
VIA EDUCACION CONTINUA**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

FRANCISCO JAVIER LOPEZ CASTILLO

MEXICO, D. F.

1991:

**TESIS CON
FALLA LE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

I.	OBJETIVO	1
II.	INTRODUCCION	3
III.	INFORMACION GENERAL SOBRE DOCUMENTACION INDIRECTA	8
	- Documentación de Desarrollo	9
	- Documentación Legal de un Producto	19
	- Documentación de Sistemas Críticos y Auxiliares	25
	- Documentación de Desarrollo y Evaluación de Proveedores	59
	- Documentación de Manejo de Devoluciones	69
	- Documentación de Manejo de Quejas	73
IV.	CONCLUSIONES	76
V.	BIBLIOGRAFIA	80

OBJETIVO

OBJETIVO

El objetivo que se persigue con el presente trabajo es el brindar una guía que pueda ser manejada en la Industria Farmacéutica para documentar los aspectos de Desarrollo de Producto, su Marco Legal y algunos sistemas críticos y auxiliares que a diario se trabajan en una planta farmacéutica.

De ninguna manera se pretende que los aspectos tratados en ésta guía sean manejados como la totalidad de los que se tienen en la industria, tampoco se pretende, que los formatos presentados en la guía sean tomados como únicos; más bien, su propósito es que den una idea de como se puede diseñar un formato para integrar posteriormente un sistema de documentación que sea funcional y práctico para cada empresa en particular.

Dentro de la guía se tocan aspectos de documentación de sistemas críticos de áreas asépticas y se señalan algunos formatos para la calificación y monitoreo de éstos sistemas; sobre éste punto es conveniente aclarar, que, aunque la guía no profundiza en el aspecto de manufactura y áreas no asépticas, el sistema de documentación diseñado para cada empresa deberá contemplar los sistemas que tengan que ver con éste tipo de productos pudiendo tomar como base los aspectos tratados en la guía.

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

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

4

La Industria Farmacéutica, tiene como labor fundamental, elaborar medicamentos que sean puros, seguros y de la más alta calidad.

Para poder asegurar que la calidad de los medicamentos producidos se mantiene uniformemente dentro de un lote de fabricación y entre los distintos lotes manufacturados, se deberá contar con documentación, que será la única evidencia escrita, que permitirá conocer de los acontecimientos ocurridos durante la recepción de materiales (materias primas y materiales de envase y empaque), los análisis realizados a éstos materiales, así como su certificación contra una especificación; los procedimientos y situaciones que se presentaron durante el surtido, lo acontecido durante el proceso de manufactura y el acondicionamiento del producto; hasta llegar a la distribución que se ha hecho del medicamento en el mercado, etc.

Durante los últimos años se ha dado una especial importancia no sólo al proceso de manufactura y a la documentación que de éste proceso surja, sino también a los sistemas críticos y auxiliares, que son base fundamental cuando se desea producir medicamentos con altos estándares de calidad;

por consiguiente es muy importante el manejo de la documentación de estos sistemas, ya que servirá de base en la construcción de la calidad de un medicamento. Por ello es fácilmente entendible que la calidad de los insumos utilizados - debe ser asegurada, debiendo considerarse dentro de estos - sistemas los servicios de Agua, Aire, Vapor, ect. Es de - importancia fundamental la intervención del personal, que deberá ser adiestrado y capacitado de tal manera que su actividad durante el proceso de obtención de un medicamento contribuya de manera positiva en la calidad del mismo. De aquí la importancia de contar con un sistema de documentación, - donde se contemple el adiestramiento como herramienta básica en el proceso productivo.

Otro de los tópicos importantes que se mencionan en este trabajo es el que tiene que ver con la relación proveedor de insumos y productor de medicamentos. A pesar que en el pasado hemos estado acostumbrados a visualizar esta relación como aquella en la que solamente una de las partes obtenía ventajas sobre la otra, es gratificante observar un cambio de actitud mental a últimas fechas, ya que ahora se comienza a buscar el beneficio de ambos participantes, haciendo posible el poder manejar una relación más sana, en la que las dos partes se esfuerzan por conseguir un beneficio para ambos, manejando ahora una sociedad donde existe un mayor entendimiento

de las necesidades del cliente por parte del vendedor y de las limitaciones y oportunidades de mejorar que este vendedor puede tener; son esas oportunidades de mejora donde el cliente podrá ayudar a su socio a fin de fortalecer una relación ganadora entre ambas partes.

Dentro de esta guía también se revisa un factor al que no se le ha dado toda la importancia que puede tener como indicador de alerta del proceso productivo. Este factor es el sistema de documentación de devoluciones, que nos ofrece la oportunidad de detectar problemas de empaque en nuestros productos, lo cual nos marcará la pauta para seguir procesos específicos, teniendo siempre en mira una oportunidad para mejorar los sistemas existentes en la calidad de los productos manufacturados.

Otra parte del sistema de documentación que se revisa en esta guía, es aquella que tiene que ver con el manejo de quejas. Estas quejas deben tomarse como oportunidades de poder orientar adecuadamente al cliente sobre los productos que se manufacturan dentro de la Industria Farmacéutica, además de que contribuirán para realizar revisiones a fondo de sistemas operativos de la planta farmacéutica, distribución del medicamento, etc.

En general, esta guía pretende señalar pautas que se consideran importantes para el manejo de un adecuado sistema de documentación dentro de la Industria Farmacéutica.

INFORMACION GENERAL SOBRE DOCUMENTACION INDIRECTA

DOCUMENTACION DE DESARROLLO (1) (4)

Dentro del proceso requerido para llevar a cabo el desarrollo de un producto, la generación de información es una variable que debe ser manejada bajo un cierto orden para poder tener adecuado control sobre ella; es por esto que se hace necesario el contar con un sistema establecido para el seguimiento de experimentos, de los reportes analíticos de los materiales a ser utilizados en los lotes piloto del producto, el proceso que han seguido estos lotes piloto; en fin, de toda aquella información que nos servirá de base para apoyar un proyecto, tanto desde el punto de vista del desarrollo analítico, como del de formulaciones.

Es por lo anterior que en este apartado se contemplan las distintas facetas que deben cubrirse en un sistema de documentación de desarrollo.

Para llevar a cabo el desarrollo de un producto toda la información tecnológica que se genera en los Proyectos de Investigación deberá estar incluida dentro de un archivo que, para fines de referencia en este trabajo, llamaremos -- Archivo Tecnológico.

Este Archivo Tecnológico estará constituido por documentos generados por distintas fuentes de información, tales como:

- 1) Libretas de Registro de Experimentos
- 2) Reportes Analíticos de Materias Primas
- 3) Ordenes de Manufactura de Lotes Piloto
- 4) Documentación Individual por Proyecto
- 5) Monografías de Productos
- 6) Especificaciones del Producto

1) Libretas de Registro de Experimentos:

Para poder dar seguimiento a un experimento, que pretenda como objetivo final el obtener una forma farmacéutica cuyo método de manufactura y/o control analítico sea reproducible y -confiable, es necesario que primeramente exista el diseño de este experimento, que deberá delimitar lo que se espera de él.

Este diseño deberá documentarse paso a paso y los trabajos que se realicen sobre el desarrollo de este diseño también deberán ser documentados. Es por esto que es de suma importancia que se cuente con libretas de registro de experimentos que contengan las distintas etapas que se van cubriendo a lo largo de la labor de desarrollo. A fin de llevar un control adecuado de estos avances se deberá contar con un procedimiento de operación, que indique como registrar dichos experimentos y como deben ser conservados para un fácil manejo y consulta.

2) Reportes Analíticos de Materias Primas:

Estos reportes analíticos deberán basarse en una especificación para cada materia prima que se pretenda utilizar en la formulación de un producto; deberá referirse a un libro de consulta oficial ya sea: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos de América, Farmacopea de la Organización Mundial de la Salud, etc., o bien a alguna referencia dada por el propio laboratorio que desarrolla el producto en cuestión.

Este reporte analítico de materia prima contará con un número de lote, que será único y se conservará a lo largo de todo el trabajo de desarrollo cuando se refiera en específico a esta materia prima; además, en este documento se podrán observar los resultados obtenidos en cada análisis realizado a este material así como la fecha, nombre o iniciales del analista y

dictamen del material y observaciones que se hagan del mismo.

Un formato que puede ser utilizado para estos fines se presenta a continuación (Formato 1). Deberá existir un Procedimiento Estándar de Operación que describa los puntos a seguir para llenar este formato, así como el uso que deberá darse a estos documentos.

REPORTE ANALITICO DE MATERIA PRIMA

NOMBRE: _____

NUMERO DE LOTE: _____

REFERENCIA BIBLIOGRAFIA: _____

PROVEEDOR: _____

ANALISIS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	ANALISTA	FECHA
----------	------------------	------------	----------	-------

OBSERVACIONES: _____

DICTAMEN: _____

FECHA: _____

DICTAMINADO POR: _____

3) Ordenes de Manufactura de Lotes Piloto:

Cuando se fabrican Lotes Piloto o bien Lotes para Estudios de Estabilidad, se deberá contar con Ordenes de Manufactura que describan detalladamente los pasos a seguir para una fabricación.

Cada orden de manufactura deberá tener asignado un número de lote que será único y distintivo del lote fabricado; dentro de esta orden de manufactura se deberán incluir los nombres, números de lote y cantidades de materia prima a ser utilizadas en la manufactura del producto.

Los pasos más relevantes de la manufactura deberán describirse a detalle, indicando secuencia de adición de materias primas, velocidad de agitación, tiempo de agitación, temperaturas inicial y final, temperatura y tiempos de secado, etc.

Cualquier observación, ya sea de las materias primas utilizadas o del proceso de manufactura, no deberá pasarse por alto, sino que deberá ser registrada, puesto que en ocasiones estos detalles significan la obtención adecuada o no de un granel.

Dentro de esta orden de manufactura será conveniente incluir las etapas de muestreo para el monitoreo del proceso así como los resultados obtenidos de estas muestras tomadas durante el proceso. Se contará además con un Procedimiento Estándard de Operación que describirá los pasos a seguir para el

muestreo de las distintas formas farmacéuticas, de tal manera que se asegure que dicho muestreo es representativo de la etapa muestreada o del lote manufacturado.

Durante todo el proceso de manufactura se deberán monitorear los puntos que se consideran críticos, de acuerdo al diseño que se realizó del experimento, debiendo registrarse en la orden de manufactura el apego o desapego a lo originalmente diseñado con la finalidad de establecer los parámetros de verificación cuando se realice el escalamiento.

Un formato que puede ser utilizado como orden de manufactura de lotes piloto o lotes para estabilidad podría ser el siguiente: (Formato 2).

ORDEN DE MANUFACTURA DE _____

LOTE NUMERO _____

MATERIAS PRIMAS	NUMERO DE LOTE	CANTIDAD PARA SURTIDO	OBSERVACIONES
DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA DETALLADA		MUESTREOS EN PROCESO	OBSERVACIONES
RESULTADOS DE LOS MUESTREOS EN PROCESO			OBSERVACIONES

4) Documentación Individual por Proyecto:

Dentro de este paquete de documentación se incluirán: Los Reportes de Preformulaciones del Proyecto Especifico así como el Reporte de Desarrollo de Formulaciones, incluyéndose en este reporte la formulación tentativa, para estabilidades y producción, de la formulación a nivel lote piloto.

Dentro de esta Documentación Individual por Proyecto se contará con los Reportes de Validación de los Métodos Analíticos a ser utilizados para poder analizar la formulación diseñada

Otro de los reportes que será importante considerar - será el Reporte de Estudios de Biofarmacia, que incluirá - los resultados de los estudios realizados "In vitro", métodos analíticos en fluidos biológicos, validación de estos métodos analíticos así como los estudios realizados "In vivo", junto con el análisis de datos y las conclusiones de estos estudios de Biofarmacia.

5) Monografías de Productos:

Una vez que se cuente con los anteriores puntos cubiertos se podrá proceder a conformar las monografías de productos especificos incluyendo en estos:

a) La formulación que se ha probado a través del trabajo de

desarrollo.

b) El procedimiento de manufactura del producto indicando los puntos críticos a ser controlados durante el proceso de producción.

c) Especificaciones de empaque, que se harán tomando como base los resultados de estabilidad de la formulación sometida a distintas temperaturas y humedades.

6) Especificaciones del Producto:

Por la parte del desarrollo de formulaciones, se diseñarán las especificaciones del producto así como la metodología analítica que será utilizada para la evaluación rutinaria del producto final.

Tales procedimientos tendrán que ver con el control físico del producto, su cuantificación, los procedimientos para verificar la identidad de los activos y la metodología a seguir para la cuantificación de excipientes, cuando las concentraciones de estos jueguen un papel importante en la formulación o en su estabilidad.

DOCUMENTACION LEGAL DE UN PRODUCTO (2)(5)

Toda la documentación que se genera a lo largo del desarrollo de un producto, nos servirá de base para soportar tanto la formulación de un medicamento, como los análisis que se harán de éste. Esta documentación proveniente de desarrollo será una de las partes que constituirán la documentación legal con la que debe contar un Producto Farmacéutico. Así mismo, toda una serie de documentos adicionales, que van desde la información de principios activos y aditivos además de la información necesaria para una forma farmacéutica dada, así como la información farmacológica proveniente de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia serán necesarios para integrar cabalmente este expediente legal de un producto.

Por otro lado, es de suma importancia contar con aquellos documentos generados sobre el producto en cuestión que provengan de las comunicaciones que se tengan con las agencias reguladoras del país, es decir, todos los escritos hechos a la Secretaría de Salud así como los Oficios generados por la Secretaría, donde se contemple: El registro otorgado al medicamento, las indicaciones, formulaciones y marbetes autorizados formaran parte de este expediente legal del producto.

Es por esto que en este apartado se mencionan tales documentos y se dan guías de su conservación por expedientes.

Los documentos que se deberán conservar para cada producto registrado ante la Secretaría de Salud por una compañía farmacéutica son:

1) Documentos Presentados para Solicitar el Registro Sanitario.

a) Información Química para Principios Activos y Aditivos.

Documentos a presentar:

- Nombre Organización Mundial de la Salud
- Nombre Químico (IUPAC)
- Nombre Genérico
- Fórmula Desarrollada
- Fórmula Condensada
- Masa Molecular
- Resumen del Procedimiento de Obtención
- Método de Valoración
- Reacciones de Identificación
- Propiedades Físico-Químicas y Microbiológicas
- Pruebas de Estabilidad
- Especificaciones de Manejo y Conservación
- Certificados de Análisis (en caso de que se trate de fármacos del extranjero, los certificados deberán presentarse legalizados. No es necesario que los certificados de los aditivos estén legalizados.

b) Información sobre la forma farmacéutica

Documentos a presentar:

- Forma farmacéutica
- Fórmula cualitativa y cuantitativa
- Resumen del procedimiento de fabricación
- Control del producto terminado, incluyendo:
 - Especificaciones
 - Métodos analíticos
 - Raciones de identificación
 - Pruebas de estabilidad
 - Conservación y almacenaje
 - Especificaciones del envase primario
 - Certificado de análisis del producto terminado (si el producto es importado el certificado deberá estar legalizado)
 - Certificado de libre venta del país de origen (debidamente legalizado).
 - Marbetes propuestos

c) Información farmacológica

- Estudios de farmacología preclínica
 - Resumen en español de la actividad farmacológica que sugiera actividad terapéutica
 - Estudios de seguridad: toxicología (aguda, subcrónica y crónica, efectos sobre la reproducción, mutagénesis, carcinogénesis).
- Información clínica
 - Fase I. Desarrollo del perfil farmacológico

- Dosis máxima tolerada
- Dosis - efecto
- Duración - efecto
- Efectos sobre constantes biológicas
- Efectos colaterales iniciales
- Farmacocinética
 - . Absorción
 - . Distribución: concentraciones plasmáticas
 - . Excreción: vida media
- Fase II. Estudios piloto de eficacia y tolerancia
 - Eficacia de dosis variables
 - Dosis máxima tolerada y mínima efectiva
 - Dosis terapéutica media o dosis eficaz media
 - Seguridad
 - . Tolerancia a dosis variables
 - . Efectos sobre constantes biológicas
 - . Efectos secundarios indeseables
 - . Estudios comparativos
- Fase III. Perfil extenso terapéutico y de seguridad con la forma farmacéutica definitiva
 - Indicación primaria
 - Contraindicaciones
 - Efectos secundarios indeseables
 - Interacciones
 - Incompatibilidades

- Antídotos
- Precauciones

d) Información biofarmacéutica

Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

II) Documentos que se obtienen al otorgarse el registro sanitario

1. Registro definitivo otorgado por la Secretaría de Salud (número de registro SSA)
2. Indicaciones autorizadas
3. Formulación autorizada
4. Marbetes autorizados

III) Documentos provenientes de modificaciones al registro

1. Modificaciones a la formulación autorizada:

La solicitud de modificación, los estudios de estabilidad que soporten los cambios y el oficio de autorización de la Secretaría de Salud deberán ser anexados a este expediente.

2. Modificaciones a los marbetes autorizados.

Los originales de los marbetes autorizados, así como el oficio emitido por la Secretaría de Salud se deberán conservar en este expediente.

3. Varios.

Cualquier cambio a las condiciones originales del registro se deberá conservar en la documentación legal de un producto, así como la información que justifique los cambios y la respuesta oficial a las autoridades.

IV) Documentos complementarios

Son los documentos oficiales que se emiten con respecto al producto registrado.

- Solicitudes y autorizaciones de maquilas
- Permisos de importación y exportación
- Certificados de libre venta
- Libros de control de psicotrópicos
- Autorizaciones de propaganda e información médica.

DOCUMENTACION DE SISTEMAS CRITICOS Y AUXILIARES (2),(5),(6),(7)

Dentro del sistema de documentación que se plantea en esta guía hemos hablado hasta este punto de toda aquella documentación que se genera durante el desarrollo de un producto, hasta llegar a la obtención del registro ante la autoridad sanitaria correspondiente, así como aquellos documentos que van surgiendo a lo largo de la vida de nuestro producto en la planta farmacéutica. Es ahora el momento en que se hace necesario pasar a la producción del medicamento ya desarrollado y registrado, es por ésto que en la sección relacionada con la documentación de sistemas, se revisarán tanto los que se les ha llamado Críticos, por la vital importancia que juegan durante el proceso de manufactura, como aquellos que han sido designados como Auxiliares, que sin ser tan sobresalientes como los primeros, también son de una gran importancia para el fabricante de medicamentos que pretende satisfacer los más altos estándares de calidad.

Dentro del tratamiento que se hará del tema, se sugerirán algunos formatos que, sin pretender ser ideales, tienen la intención de encaminar a los fabricantes de medicamentos a utilizarlos como herramientas que pueden ser empleadas durante los programas que se establecerán para el monitoreo de sis

temas Críticos y Auxiliares.

SISTEMAS CRITICOS:

El tener bajo control los sistemas de Agua, Aire y Vapor, para ser utilizados como la estructura fundamental en la construcción de un sistema de calidad total, ha cobrado una gran importancia en la Industria Farmacéutica. Es por esto que el diseñar un programa de monitoreo de estos servicios y seguimiento de diversas acciones preventivas y correctivas a fin de mantener los sistemas bajo control, deberá contemplar un adecuado sistema de documentación para estos sistemas críticos.

Como primer punto a tratar hablaremos inicialmente del Sistema Crítico Agua:

Para el tratamiento de este sistema cubriremos los tres tipos de agua que más comúnmente se utilizan en la Industria Farmacéutica:

- Agua Potable
- Agua Deionizada
- Agua Destilada

Agua Potable:

Es de suma importancia el monitoreo periódico de la calidad fisicoquímica y microbiológica del agua que se recibe

en la Planta Farmacéutica. Para tales fines es necesario el documentar los resultados de los análisis practicados al Agua Potable, tal como se recibe del municipio, con el objeto de determinar en que puntos se utilizará esta calidad de agua y que tratamientos se deberán realizar para, en el caso de ser necesario, llevar éste agua a los límites esperados.

Se deberá contar con un procedimiento estándar de operación que contemple el programa de limpieza y sanitización de cisternas, así como el registro de estas limpiezas contempladas en un programa escrito de mantenimiento preventivo a servicios. Dentro de este procedimiento de operación se señalarán los diagramas que indiquen los puntos de uso y muestreo, así como el uso de un registro de los resultados analíticos del agua, desde el punto de vista fisicoquímico y microbiológico.

Además de contar con este registro, será necesario el documentar, después de dichos resultados, las acciones preventivas y correctivas en el caso que se presenten resultados fuera de los límites establecidos para agua potable.

Agua Deionizada:

El establecimiento de un programa de monitoreo a los sistemas de intercambio iónico, en cuanto a su tiempo para regeneración en el momento que la capacidad de producir agua con determinada calidad lo determine, así como el establecimiento de límites de alerta y límites de acción basados en

el diseño original del sistema y el requerimiento de agua - que satisfaga los límites establecidos, son parámetros en los que la documentación juega un papel primordial en la Producción de este insumo, por lo que es muy importante un programa y registro de sanitizaciones a las resinas de intercambio iónico y a la red de distribución de este agua, con el objetivo de asegurar la calidad microbiológica de esta materia prima.

También juega un papel importante la documentación de resultados analíticos de monitoreos fisicoquímicos que se hagan del agua, para indicar el tiempo preciso para realizar las regeneraciones de las resinas de intercambio iónico. Amnas actividades deberán ser descritas en un procedimiento - estandard de operación, que también establezca el uso de diagramas de muestreo, tanto en el sistema de producción de agua como en los puntos de uso de este servicio.

Los resultados obtenidos en los análisis deberán documentarse, así como las acciones preventivas y correctivas que se hagan al sistema.

El mantenimiento de una historia que cubra los distintos períodos de monitoreo, permitirá al fabricante el poder pronosticar los períodos en que se deberán llevar a cabo las regeneraciones de sus sistemas de intercambio iónico, la frecuencia de las sanitizaciones según la época del año y el establecer un programa de mantenimiento preventivo y correctivo del sistema, así como el actuar de tal o cual manera de acuer

do a la experiencia acumulada en los registros ante las distintas situaciones que se puedan presentar con el sistema.

Agua Destilada:

El Agua Destilada dentro de la Industria Farmacéutica se utiliza en los distintos pasos que intervienen en la manufactura de productos parenterales, es decir:

- 1) Lavado de contenedores o envases primarios, tales como: frascos de vidrio, ampolletas, tapones de hule, etc., que estarán en contacto directo con el producto.
- 2) Lavado de materiales de Producción, como tanques de manufactura, agitadores, garrafones; es decir, de todo aquel material que durante la etapa de elaboración del producto estará en contacto con él.
- 3) Manufactura de graneles que posteriormente serán llenados en sus envases primarios.

Es por estas razones que el sistema de Agua Destilada deberá manejarse de una manera especial, ya que el grado de importancia que tiene al ser utilizada en productos parenterales, así lo exige.

Por lo anterior se deberá indicar claramente, en un procedimiento estándar de operación, los programas de limpieza y sanitización que deberán realizarse al destilador, así como el registro de las acciones de mantenimiento preventivo o correctivo llevadas a cabo en el destilador.

Se deberá incluir en este procedimiento estándar, un diagrama de la red de agua destilada, así como la frecuencia de evaluación de los puntos de uso y una localización adecuada de los puntos de muestreo, al igual que los resultados microbiológicos y fisicoquímicos realizados en los puntos donde éste agua se obtiene.

La identificación de este agua con un número de lote, ya sea dado por la fecha de obtención de agua o por alguna simbología especial diseñada por el fabricante, será de gran importancia por el seguimiento que se podrá hacer del agua, basados en esta identificación.

Se deberá contar con registros de los resultados obtenidos en los análisis hechos sobre este insumo, así también será necesario el documentar las acciones preventivas y correctivas llevadas a cabo al obtener resultados que rebasen los límites de alerta o bien los límites de acción a fin de poder mantener este sistema bajo control.

Un ejemplo de los formatos a ser utilizados se presenta a continuación (Formato 3 y Formato 4).

REGISTRO PARA EL
ANALISIS FISICO - QUIMICO DE
AGUA POTABLE, DEIONIZADA Y DESTILADA

Localización de la Toma	Cloruros	Sólidos Totales	Substancias Oxidables	Calcio	Sulfatos	Dioxido de Carbono	Metales Pesados	Silice	Cloro Libre	pH
A										
B										
C										
D										
E										

ANALISIS REALIZADO POR: _____

FECHA: _____

REVISADO POR : _____

FECHA: _____

COMENTARIOS: _____

REGISTRO PARA EL

32

ANALISIS MICROBIOLÓGICO DE
AGUA POTABLE, DEIONIZADA Y DESTILADA

Localización de la Toma	Microcuenta Total	Coliformes	Pseudomona
A			
B			
C			
D			
E			

ANALISIS REALIZADOS POR: _____

FECHA: _____

REVISADO POR : _____

FECHA: _____

COMENTARIOS: _____

El segundo sistema que trataremos como Crítico será el del Aire.

Para el tratamiento de este sistema cubriremos los siguientes tipos de aire:

- Aire Comprimido
- Aire Filtrado

Aire Comprimido:

El control fisicoquímico del Aire Comprimido utilizado durante la manufactura de productos farmacéuticos, así como la calidad microbiológica que este aire, debe satisfacer los requerimientos farmacéuticos, por entrar en ocasiones en contacto directo con el producto o en operaciones que pueden, en un momento dado, comprometer la calidad de un medicamento; deberán ser parámetros que será necesario evaluar y registrar especialmente dentro de la Industria Farmacéutica.

El contar con un programa de limpieza del compresor y de drenado y sanitización de la red de distribución del servicio, son responsabilidades que el fabricante debe afrontar y aceptar como suyas.

Los registros de cambio de filtros, trampas de humedad, bitácoras por toma de uso, drenado de la red de distribución, etc., son documentos que deberán llevarse bajo un adecuado sistema de documentación.

Se deberá contar con procedimientos estándar de operación para realizar el muestreo de aire comprimido y documentar los resultados obtenidos al monitorear parámetros que evaluarán la pureza del aire comprimido utilizado en las operaciones de manufactura.

Algunos parámetros a ser evaluados en este servicio son:

- Hidrocarburos
- Aceites y
- Humedad

Dentro de este procedimiento se deberá contemplar el análisis y registro de la microcuenta total presente en este tipo de aire, para poder realizar las acciones preventivas y correctivas necesarias que permitan mantener este insumo dentro de los límites establecidos.

Así mismo se deberá dar un adecuado seguimiento a las acciones preventivas y correctivas, tomadas en base a los registros de resultados obtenidos.

Un programa de mantenimiento preventivo y su registro ayuda a minimizar los problemas que pudieran presentarse en el manejo de aire comprimido.

A continuación se presentan los formatos 5 y 6 que pueden ser utilizados en el monitoreo de este servicio.

REGISTRO DEL ANALISIS
FISICOQUIMICO DE
AIRE COMPRIMIDO

FORMATO 5

Localización de la Toma	Análisis de Hidrocarburos	Análisis de Aceites	Análisis de Humedad
A			
B			
C			
D			
E			

ANALISIS REALIZADO POR: _____

FECHA: _____

REVISADO POR: _____

FECHA: _____

COMENTARIOS: _____

REGISTRO DEL ANALISIS
MICRIBIOLÓGICO DE
AIRE COMPRIMIDO

FORMATO 6

Localización de la Toma	Microcuenta Total	Coliformes	Pseudomona
A			
B			
C			
D			
E			

ANÁLISIS REALIZADO POR: _____

FECHA: _____

REVISADO POR : _____

FECHA: _____

COMENTARIOS: _____

Aire Filtrado:

Junto con el agua destilada, el sistema de Aire Filtrado forma parte del grupo de Sistemas Críticos de mayor importancia dentro de la Industria Farmacéutica.

De la calidad del aire filtrado depende, en un porcentaje muy alto, la calidad de un producto final, especialmente cuando hablamos de productos parenterales.

Es por lo anterior que deberá contarse con diagramas y planos de localización dentro de todo el sistema de los ductos de aire por donde se suministrará el aire posteriormente filtrado.

Un programa de limpieza y registro de los ductos de aire, es un buen paso para comenzar a controlar este sistema crítico.

La verificación de la integridad del filtro, al ser comprado y una vez instalado, es otro parámetro que deberá documentarse dentro de este camino para controlar este sistema.

Otros parámetros de suma importancia para ser considerados serán: las mediciones de velocidad, número de partículas y patrón de flujo del aire que es utilizado en las distintas áreas de la Planta Farmacéutica, los que nos auxiliarán en la realización de un mapeo de un área de acuerdo a la calidad de aire presente en cada zona, trayendo varias ventajas:

- a) Poder monitorear el área de acuerdo con la calidad de aire de cada zona.
- b) Realizar actividades de manufactura de acuerdo con el tipo de aire que se encuentre en cierta zona.
- c) Delimitar las zonas con un parámetro más cerrado en cuanto a calidad de aire, para que en estas zonas se realicen las operaciones más críticas.

Por lo anterior, los documentos que emanen de estos monitoreos serán de mucha importancia y deberán ser manejados de tal manera que la calidad de conformación de un producto se acerque cada vez más a su calidad de diseño y que esta calidad de conformación se logre consistentemente en cada lote producido.

Dentro de las áreas limpias, los análisis microbiológicos del aire juegan un papel preponderante; tales análisis podrán ser realizados ya sea utilizando muestreadores de cierta cantidad de aire que es depositado en una placa que contiene un medio de cultivo o bien haciendo uso de placas que se exponen un determinado tiempo al aire ambiental de estas zonas limpias.

En ambos casos, se deberán registrar los resultados obtenidos y compararlos contra límites de alerta y acción previamente calculados con la experiencia obtenida de un basto número de análisis anteriores.

Asimismo, también deberán registrarse las acciones tomadas al contar con un informe de que cualquiera de estos límites ha sido rebasado.

El seguimiento de estas acciones y la estricta observancia de los parámetros para corrección deberán ser tales que, al llevarse a cabo, eliminen el problema.

Se deberán tomar pasos o caminos de acción que, una vez identificada la fuente del problema, eviten que se vuelva a presentar la situación ya observada, por lo que el mantener documentación escrita de qué acciones se tomaron ante tal o cual situación, sirven como base para erradicar problemas o fallas.

Los anteriores documentos y procesos nombrados podrán aplicarse a criterio del fabricante tanto para áreas limpias donde se manufacturan parenterales como áreas donde se manufacturan productos sólidos y líquidos orales.

A continuación se presentan los Formatos 7 y 8 que pueden ser utilizados al monitorear aire en las distintas áreas.

REGISTRO DE EVALUACION DE
AIRE FILTRADO

AREA EVALUADA: _____

NUMERO DE FILTROS EVALUADOS: _____

a) Evaluación de Velocidad:

Límites: $120 \pm 20\%$ pies/minuto

Resultado: _____ pies/minuto

b) Evaluación de Partículas:

Límites: No más de 100 partículas de 0.5 micras por minuto
por pie cúbico de aire.

Resultado: _____ partículas/min/pie cúbico.

c) Patrón de Flujo:

Límites: El flujo deberá ser laminar.

Resultado: _____

Conclusiones Finales: _____

REALIZADO POR: _____ FECHA: _____

VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

REGISTRO DE CONTROL MICROBIOLÓGICO
EN ÁREAS LIMPIAS

PLACAS DE EXPOSICIÓN

ESTACIONES EVALUADAS

COLONIAS POR CADA PLACA

A

B

C

D

E

F

G

H

Total de Placas Expuestas:

Total de Colonias Observadas:

Colonias / Placa :

Límites de Alerta:

Límites de Acción:

Acciones sugeridas en base a los resultados obtenidos: _____

Seguimiento a las acciones correctivas: _____

APROBACION FINAL DE GARANTÍA DE CALIDAD: _____

FECHA: _____

Vapor:

La calidad del vapor utilizado para los procesos de esterilización y limpieza de contenedores que entrarán en contacto directo con el producto, será un sistema que deberá certificarse y documentarse con el fin de asegurar el correcto funcionamiento de este servicio.

Se deberá contar con un procedimiento estandar de operación que contemple la limpieza y sanitización del generador de vapor y de su red de distribución, así como de la documentación que avale que estas acciones han sido llevadas en el generador del sistema. Dentro de este procedimiento se darán las instrucciones en cuanto a la manera de realizar el muestreo de vapor y la frecuencia que debe tenerse para realizar este monitoreo.

Una vez muestreado el vapor, los condensados que se obtengan deberán ser analizados como Agua Deionizada en cuanto a su calidad fisicoquímica y microbiológica.

Se deberá contar con registros de estos análisis de acuerdo a la frecuencia previamente establecida por el fabricante.

Dentro de estos registros se establecerán los límites de alerta y de acción para asegurar la calidad del servicio.

Se contará además con una bitácora que deberá reflejar los mantenimientos realizados, tanto al generador como a la red de distribución, vigilando el anotar los materiales utilizados

durante un mantenimiento preventivo o correctivo del equipo, a fin de mantener la integridad del sistema, ya que el uso de materiales no adecuados puede ocasionar que existan depósitos de sales o microorganismos dentro del sistema que hagan que el obtener un servicio de una calidad consistente no sea posible.

SISTEMAS AUXILIARES:

Para poder dar un adecuado soporte a las operaciones de fabricación dentro de la Industria Farmacéutica, se han diseñado sistemas que proveen esta base, sobre la cual se podrá constituir un apropiado sistema de aseguramiento de calidad de los procesos. Dentro de estos sistemas, que también deberán ser adecuadamente documentados para dar una validez a las observaciones que se hagan de ellos, se encuentran los siguientes, que para fines de esta guía, llamaremos Sistemas Auxiliares:

- Pruebas de Llenado
- Evaluaciones de Sanitización
- Evaluaciones de Ciclos de Esterilización
- Reportes de Investigación

Además de estos cuatro podrán existir muchos más sistemas auxiliares que podrán ser manejados con un tratamiento similar al descrito en los distintos temas revisado en este trabajo o bien sus lineamientos se podrán equiparar a los

que se darán en estos servicios auxiliares.

Pruebas de Llenado.

Para poder evaluar la capacidad de manufactura de productos inyectables, es necesario retar a los sistemas que se utilizan en la producción de este tipo de formas farmacéuticas; es por eso que todos los pasos involucrados son evaluados, utilizando medio de cultivo en lugar del producto que se llena normalmente en una operación de llenado aséptico.

Como ejemplo manejaremos el llenado de una Solución Inyectable:

Se preparará un registro de la prueba, que hará las veces de una orden de manufactura, donde se indicarán los ingredientes a ser utilizados durante la manufactura del medio de cultivo, que deberá simular aquella que se realiza de una solución inyectable.

Se procederá a preparar el medio de cultivo, anotando las materias primas adicionadas, respetando la secuencia de adición de la orden de manufactura.

Como en toda solución inyectable que se esteriliza por filtración, se deberán realizar las pruebas de integridad de membrana filtrante, antes y después de realizar la filtración; dichos resultados deberán registrarse en esta orden de manufactura.

Se procederá entonces a realizar el llenado del medio

de cultivo, llevando durante éste el control de peso o de volumen, según se haga rutinariamente en la producción de una solución inyectable estéril.

Una vez finalizada la operación de llenado, se incubarán estas piezas, anotando en el registro la temperatura de incubación y el tiempo que dicha incubación durará.

Pasado dicho tiempo se procederá a inspeccionar las unidades llenas, contabilizando y separando aquellas que denoten desarrollo microbiano. Estas piezas deberán ser identificadas como defectivos para que, al finalizar la prueba, se pueda realizar una identificación del o los microorganismos presentes en la misma. Dentro de este registro se asentarán los límites que la den como válida, teniendo como parámetro mínimo el asegurar una confiabilidad de 1×10^{-6} , es decir que con este límite se podrá asegurar que en un millón de unidades producidas se podrán encontrar como máximo una unidad defectiva.

Se deberá contar con un registro del número de evaluaciones que avalen la manufactura de las distintas formas farmacéuticas producidas en los distintos equipos de llenado con que se cuente.

Se deberán manejar estos eventos teniendo en cuenta, dentro de su diseño, el evaluar el caso más extremo y que más riesgo tenga.

A continuación se presenta un Formato (Formato 9) que puede ser utilizado para el seguimiento de pruebas de llenado de medios de cultivo).

PRUEBA DE LLENADO

Proceso de Llenado Evaluado: _____

Llenadora Utilizada: _____

Ciclos de Esterilización Evaluados: _____

Fechas de Vigencia de estos Ciclos: _____

Resultados de las Pruebas de Integridad de Membrana.

Pre: _____

Post: _____

Unidades Llenadas: _____

Temperatura y Tiempo de Incubación: _____

Identificación de Contaminantes: _____

Límites de Aceptación: _____

Resultados de esta Evaluación: _____

Fecha de Validez de esta Prueba: _____

Fecha de la próxima Evaluación: _____

AUTORIZACION : _____ FECHA: _____

Evaluación de Sanitización:

La utilización de agentes sanitizantes que mantengan un nivel microbiológico aceptable dentro de las áreas limpias y que minimicen los riesgos de contaminación microbiológica en los productos parenterales, así como la metodología a ser utilizada para poder evaluar la efectividad de estos sanitizantes, son dos parámetros que deberán documentarse adecuadamente dentro de la Industria Farmacéutica. Es también de vital importancia el documentar el procedimiento que se seguirá para realizar la limpieza de las áreas limpias, a fin de asegurar una continuidad en este procedimiento, por lo que será necesario contar con un Procedimiento Estándar de Operación que señale detalladamente los pasos a seguir para estas sanitizaciones, las cantidades de sanitizante a ser utilizadas, las diluciones que se harán de éste en el caso que sea necesario, la frecuencia de sanitización, etc. Por otro lado, este procedimiento también establecerá el método para realizar los monitoreos de las superficies que han sido sanitizadas y los resultados obtenidos de estas evaluaciones:

El contar con límites de alerta y límites de acción que informen de la calidad con que se han realizado las sanitizaciones y que pasos deberán seguirse a fin de mantener áreas microbiológicamente controladas, deberá ser un objetivo que el fabricante de

productos farmacéuticos cuidará celosamente.

Será conveniente que exista un Programa de Santización donde se indiquen las fechas en que estas deberán realizarse; es recomendable que exista una rotación de sanitizantes en este programa para evitar que los microorganismos existentes en un área lleguen a crear resistencia a un sanitizante que se utilice con demasiada frecuencia.

A continuación se sugiere el Formato 10 para documentar las evaluaciones de sanitizaciones realizadas.

EVALUACION DE SANITIZACION

Area Evaluada: _____

Sanitización Empleada: _____

Dilución Utilizada: _____

Número de Placas de Contacto Utilizadas: _____

Límites de Alerta : _____

Número de Placas que exceden el límite de alerta: _____

Acciones a Tomar: _____

_____Verificación de las Acciones Correctivas Tomadas: _____

Fecha de Validez de la Sanitización: _____

Fecha de la siguiente Sanitización : _____

AUTORIZO: _____ FECHA: _____

Evaluación de Ciclos de Esterilización:

Otro de los sistemas que hemos llamado auxiliares y que tiene gran importancia dentro de la producción de parenterales en la Industria Farmacéutica es la Evaluación de Ciclos de Esterilización.

Para realizar dicha evaluación se deberá contar con distintos Procedimientos de Operación, tales como los procedimientos de limpieza y mantenimiento de Hornos y Autoclaves, donde se deberán indicar los mantenimientos preventivos y correctivos realizados a estos equipos contando para estos fines con bitácoras de uso o registros de maquinaria.

Además de estos procedimientos estándar de operación se deberá contar con un Protocolo de Validación del Horno o Autoclave donde se describan los estudios de distribución de calor con cámara vacía o bien con cámara llena, los estudios de penetración de calor, la determinación del punto frío de la cámara vacía y llena y los criterios de aceptación del ciclo.

En conjunto con estos procedimientos se deberá contemplar la sección de emisión y registro de resultados de los ciclos evaluados, así como el reporte de acciones correctivas en caso de ser necesarias.

Todos estos documentos soportarán que los modelos de cargas que se utilicen sean validados y aseguren que cada ocasión que se utilicen, los resultados de dichos ciclos de esterilización sean efectivos y que consistentemente se cuente con mate-

riales estériles dentro de las operaciones asépticas donde se pretende utilizar estos materiales.

Los Formatos 11 y 12 pueden ser utilizados para documentar las actividades a realizar para ciclos de esterilización.

REGISTRO DE MAQUINARIA DE HORNO

MARCA:

MODELO:

FECHA :

HORA	MODELO DE CARGA UTILIZADO	REALIZADO POR:	VERIFICADO POR:	OBSERVACIONES
------	------------------------------	----------------	-----------------	---------------

NOTA: Este registro deberá llevarse por cada Horno en base diaria anotando en este mismo registro, los mantenimientos hechos al equipo así como el tiempo en que el equipo no se está utilizando.

5

En el rubro de "Modelo de Carga Utilizado" se nombrarán los materiales que se pretenden esterilizar así como los parámetros de tiempo y temperatura previamente validados.

PROTOCOLO PARA HORNO

PROTOCOLO PARA EL CICLO DE ESTERILIZACION Y
DESPIROGENIZACION UTILIZANDO CALOR SECO EN HORNO

PROTOCOLO NO. _____

1. OBJETIVO:

Demostrar que el ciclo de esterilización y despirogenización utilizando calor seco en el horno Marca _____ Modelo _____ es efectivo y reproducible.

2. INSTRUMENTOS DE PRUEBA:

a) Termopares calibrados según Procedimiento Estandar de Operación _____ actualizado.

b) Registrador multipunto Marca _____ Modelo _____

3. PROCEDIMIENTO:

a) Estudio de distribución de calor con cámara vacía y con carga de acuerdo a Procedimiento Estandar de Operación _____

Resultados: _____

- b) Estudio de penetración de calor de acuerdo a Procedimiento Estandar de Operación _____

Resultado _____

- c) Dependiendo del número de canales disponibles en el registrador Marca _____, se podrán llevar a cabo en forma simultánea los estudios de distribución, y reto biológico de acuerdo al procedimiento _____

Resultado _____

- d) Determinación del punto frío con cámara vacía y llena de acuerdo al procedimiento _____

Resultados y Localización _____

4. CRITERIOS DE ACEPTACION:

- a) Estudio de Distribución - Cámara Vacía.

- La diferencia entre las lecturas de los termopares no deberán ser mayores de $\pm 30^{\circ}\text{C}$ durante los últimos 15 minutos de exposición y el punto más frío deberá alcanzar por lo menos una temperatura de _____
 _____ $^{\circ}\text{C}$.

NOTA: Se podrán observar diferencias mayores a los 30°C durante los primeros _____ minutos de exposición ya que el sistema estará equilibrándose.

b) Estudio de Distribución - Cámara Llena.

- El punto más frío deberá alcanzar como mínimo una temperatura de _____ °C.

c) Estudio de Penetración - Cámara Llena.

- Todos los termopares deberán presentar un tiempo de exposición mínimo de _____ minutos a _____ °C o más.
- Durante el análisis de la información tanto de los estudios de distribución de calor como de penetración de calor, se podrán tomar 10 termopares como mínimo.

5. AUTORIZACIONES:

Departamentos de : Validación o Equivalente _____

Garantía de Calidad _____

Producción _____

Reportes de Investigación:

Cuando todos los procedimientos y sistemas que se establecen para poder certificar que los procesos satisfacen los requerimientos y dan los resultados que se esperaban de ellos y funcionan de acuerdo a los que fueron diseñados, decimos en este momento que nuestros sistemas están bajo control.

Pero es de gran importancia el estar alerta cuando se presenta algún acontecimiento que rompe el equilibrio que estamos manteniendo y reaccionar de tal manera que, en el menor tiempo posible, regresemos a ese equilibrio inicial y aprender del acontecimiento a fin de prevenir que se presente recurrentemente o bien evitar que vuelva a suceder.

Este aprendizaje del acontecimiento se hace a través de la calidad de documentación que de éste se obtenga; así pues, mientras mayor información podamos obtener de esta situación, de su origen, de sus causas, estaremos preparándonos mayormente para afrontar y prevenir este tipo de situaciones.

El reporte de investigación describirá claramente cuál fué el evento que se presentó indicando, de ser posible, día y hora.

Deberá existir un grupo de personas que se encarguen de realizar esta investigación, dichas personas deberán contar con los conocimientos suficientes a fin de analizar objetivamente esta situación.

Al terminar esta investigación se emitirá un reporte - del evento dando conclusiones y acciones que se deberán ejecutar, nombrando un responsable de dar seguimiento a estas acciones, aunque será responsabilidad de todo un equipo de trabajo el - llevar a buen término estas recomendaciones.

Un ejemplo para dar seguimiento a una investigación se - presenta en el Formato 13.

REPORTE DE INVESTIGACION

NUMERO DE REPORTE _____

Descripción del Evento: _____

_____Investigación del Evento: _____

Investigado por: _____

Fecha: _____

Conclusiones y Seguimiento: _____

_____Responsable del seguimiento: _____

APROBADO POR: _____

DIRECTOR O GERENTE DEL DEPARTAMENTO DONDE OCURRIO EL EVENTO _____
_____DIRECTOR O GERENTE DE GARANTIA DE CALIDAD _____

DOCUMENTACION PARA EL DESARROLLO YEVALUACION DE PROVEEDORES (3)

Una vez que hemos cubierto un tema de vital importancia como es el de la documentación, que ha de manejarse para el control de los sistemas Críticos y Auxiliares de nuestra planta; es necesario que volvamos nuestra vista hacia fuera de la planta y reflexionemos sobre aquellos que nos proveen de Materias Primas, que serán transformadas a través de nuestros procesos en Producto Terminado, sobre aquellos que nos surten con materiales tales como envases primarios, donde nuestros productos estarán contenidos hasta que llegen al paciente y también sobre aquellos de quienes obtendremos etiquetas, cajas individuales y cajas colectivas, que serán la primera impresión que del laboratorio fabricante tendrá el consumidor final. Es por lo expuesto anteriormente, que se consideró necesario cubrir en este espacio la relación entre el laboratorio fabricante y los proveedores.

En este tema se pretenden dar lineamientos que pueden ser utilizados a fin de fortalecer esta relación y a la vez contar con evidencia escrita que permita al fabricante evaluar la calidad de los proveedores con que se trabaja y obtener de éstas evaluaciones beneficios tanto a corto como a largo plazo.

Para llevar a cabo el desarrollo y evaluación de proveedores será necesario que el establecimiento farmacéutico cuente con un procedimiento estándar de operación que plantee una secuencia de actividades que se deberán cubrir antes de que se autoricen las compras a nuevos proveedores, tanto de materias primas como de materiales de empaque.

Este procedimiento estándar de operación tendrá, como objetivo final, el que el establecimiento cuente con un catálogo de proveedores por material, que consistentemente satisfagan los requisitos de calidad que de ellos se espera. Este catálogo será la base para que el Departamento de Compras pueda realizar los pedidos tanto de materias primas como de materiales de empaque. Dentro del procedimiento estándar de operación se deberán cubrir los siguientes pasos:

- I. Auditoría original al proveedor tentativo del material.
- II. Número de muestras a evaluar por el establecimiento farmacéutico antes de proceder a la compra del material.
- III. Comunicación de los resultados, tanto de la auditoría - como de la evaluación de las muestras, al proveedor tentativo.
- IV. Reevaluaciones periódicas, con el fin de verificar que - los requisitos de calidad planteados originalmente se cumplen consistentemente.

1. Auditoría original al proveedor tentativo del material.

Un formato que podría utilizarse para la auditoría de proveedores, señalada en el procedimiento estandar de operación antes mencionado, cubriría las siguientes áreas:

- Control de Materiales .
- Producción de los Materiales
- Control de Calidad
- Contenedores y Envío
- Control de la Documentación
- Instalaciones
- Administrativa

Lista de verificación para el control de materiales

- 1) ¿ Se mantiene una segregación apropiada entre los materiales aprobados y aquéllos cuyos análisis y disposición final aun está pendiente ?
- 2) ¿ Se encuentran los materiales adecuadamente identificados, en cuanto a si están aprobados o rechazados ?
- 3) ¿ Existe un control adecuado del material rechazado ?. Para el caso de materiales impresos, ¿ se cuenta con un sistema de destrucción adecuado ?
- 4) ¿ El manejo de materiales es el adecuado para prevenir que éstos se dañen ?
- 5) ¿ Existe un area y procedimiento adecuados para el muestro de materiales ?

- 6) ¿ Se identifican adecuadamente los contenedores, tanto de materias primas como de materiales de empaque, de tal manera que se eviten errores al embarcarse ?
- 7) ¿ Se segregan adecuadamente los materiales para evitar la contaminación cruzada ?
- 8) ¿ Se mantienen los registros de producción de materiales de una manera ordenada y fácil de revisar ?

Lista de verificación para la producción de los materiales

- 1) ¿ Se mantiene una adecuada identificación de los materiales a través de todo el proceso de manufactura ?
- 2) ¿ Se llevan a cabo las operaciones de manufactura con un proceso lógico y ordenado ?
- 3) ¿ Es el proceso de manufactura adecuado para producir materiales de calidad ?
- 4) Para el caso de materiales de empaque, ¿ se llevan a cabo liberaciones de línea, entre las distintas producciones de materiales impresos, antes de que se comiencen las impresiones ?
- 5) ¿ Se verifican las impresiones contra la especificación enviada por el cliente ?
- 6) ¿ Los empleados dentro de las áreas de manufactura se muestran como conocedores de lo que hacen y orientados a producir con calidad ?
- 7) ¿ La apariencia de los operadores es limpia ?
- 8) ¿ Es el ambiente donde se produce el material adecuado para el tipo de materia prima o material que se produce ?

- 9) ¿ Los distintos grados de materia prima manufacturados se distinguen entre sí para prevenir contaminaciones cruzadas ?
- 10) Para una materia prima, ¿ existe un registro formal de los pasos del proceso de manufactura donde se incluyan las cantidades de componentes utilizados ?
- 11) Para el caso de materiales impresos, ¿ existe una referencia interna o designada por el cliente para la utilización de estándares de color ?
- 12) ¿ Se cuenta con sistemas adecuados de extracción en aquellas áreas donde se produce mucho polvo ?
- 13) ¿ Se identifican adecuadamente los materiales de desperdicio y se conservan en contenedores apropiados hasta su disposición final ?
- 14) ¿ Utilizan los operarios el equipo de seguridad necesario ?
- 15) ¿ Existe un procedimiento de limpieza de los utensilios utilizados durante el proceso de obtención de materias primas ?

Lista de verificación de Control de Calidad

- 1) ¿ Se analizan los materiales que van a utilizarse para posteriores procesos por una unidad de Control de Calidad ?
- 2) ¿ Se aceptan estos materiales en base a certificados de análisis del proveedor ?, de ser así, ¿ existe un programa para que estén sujetos a una verificación periódica ?
- 3) ¿ Los procedimientos de análisis empleados están formalmente planteados y son adecuados ?
- 4) ¿ Existen especificaciones, planes de muestreo y clasificacio-

nes de defectivos para los materiales de empaque ?

- 5) ¿ Se indica en los registros la disposición final de una materia prima o de materiales de empaque ?
- 6) En el caso de que un material o materia prima fuera rechazado, ¿ se indica la razón para esta decisión ?
- 7) ¿ Es suficiente, para los análisis a realizar, el equipo con que cuenta Control de Calidad ?
- 8) ¿ Existen certificados de análisis por lote de materia prima o material disponibles para los clientes ?
- 9) Para el caso de materias primas, ¿ se cuenta con un programa de verificación de reactivos, estándares de referencia, etc. ?
- 10) Las muestras enviadas para su análisis, ¿ son registradas e identificadas adecuadamente ?
- 11) ¿ Existe un programa de calibración de instrumentos de medición y equipos, se mantiene un registro actualizados de éstos ?

Lista de verificación para contenedores y envíos

- 1) ¿ Son los contenedores de tamaño adecuado para que el almacenaje que se haga de ellos al ser recibidos en las instalaciones, no dificulte su estiba ?
- 2) ¿ El tamaño de los contenedores es el adecuado de acuerdo a las necesidades de uso de la compañía ?
- 3) ¿ El material de que están hechos los contenedores no afecta a la integridad física, química o microbiológica de la materia prima contenida en ellos ?
- 4) ¿ Se utilizan contenedores reciclables y, de ser así, qué pro-

cedimientos de limpieza se utilizan para su reutilización?

- 5) ¿ Existen en las instalaciones del proveedor espacio necesario para almacenar materiales que estén pendientes de envío ?
- 6) ¿ Son suficientes las identificaciones de los contenedores para poder conocer sin equivocaciones su contenido ?

Lista de verificación para el control de la documentación

- 1) ¿ Cuenta el proveedor tentativo con un sistema adecuado de control de especificaciones, métodos de análisis y otros documentos ?
- 2) ¿ Cuenta el proveedor con el registro de su actividad ante las autoridades gubernamentales competentes ? (Licencia de funcionamiento, registro del Padrón Nacional de la Industria Químico-Farmacéutica, etc.)
- 3) ¿ Existe algún mecanismo mediante el cual comunique a sus clientes los cambios durante el proceso de obtención de materias primas o cambio de especificaciones a materias primas y materiales de empaque ?
- 4) ¿ Mantiene un registro donde se identifiquen las razones por las cuales se lleva a cabo un cambio ?
- 5) Para el caso de materiales impresos, ¿ tiene el proveedor un sistema para el control de especificaciones, dibujos, negativos, etc. de distintos clientes ?

Lista de verificación de instalaciones

- 1) ¿ Son adecuadas las condiciones de iluminación y ventilación,

temperatura y humedad para el tipo de material que se produce ?

- 2) ¿ Existen carteles o indicadores que prohíban el comer o fumar en áreas restringidas ?
- 3) ¿ Se cuenta con un sistema contra incendios ?
- 4) ¿ Existen suficientes sanitarios dentro de las instalaciones ?
- 5) ¿ Son adecuados el orden y limpieza tanto en áreas de almacenaje, manufactura y control de calidad ?
- 6) ¿ Son adecuados los materiales que constituyen techos, paredes y pisos para el tipo de material que se produce ?

Lista de verificación del área administrativa

- 1) ¿ Existe una actitud positiva del área administrativa sobre los requerimientos solicitados por el comprador ?
- 2) ¿ Existe un claro entendimiento de las necesidades y requisitos del comprador ?
- 3) ¿ Existe suficiente base de ingeniería, producción y Control de Calidad para satisfacer las necesidades del cliente ?
- 4) ¿ Están las políticas del proveedor orientadas hacia los mismos objetivos y políticas del cliente o se contraponen ?
- 5) ¿ Existe un departamento de Control de Calidad capaz de afrontar las decisiones que se tomen ?
- 6) El grupo de trabajo existente con el proveedor, ¿ trabaja como un equipo orientado hacia la calidad ?
- 7) ¿ Se trata de un establecimiento estable o se tiene conocimiento de que existen problemas económicos dentro de esta empresa ?

II. Número de muestras a evaluar por el establecimiento farmacéutico antes de proceder a la compra del material.

Una vez que se ha cubierto el requisito de la auditoría, se procederá a evaluar, de acuerdo con la naturaleza del material, un cierto número de muestras que se determinará de acuerdo con las políticas internas de cada establecimiento y de común acuerdo con el proveedor tentativo. Se recomienda que esta evaluación se realice en al menos tres lotes distintos del material a evaluar, este número podrá variar (disminuyendo o aumentando) de acuerdo con los resultados obtenidos en la auditoría.

III. Comunicación de Resultados.

Será responsabilidad del establecimiento farmacéutico el comunicar, por escrito y dentro de un lapso determinado al proveedor tentativo los resultados obtenidos, tanto de la auditoría como de las muestras analizadas, indicándole si está autorizado como proveedor de ciertos materiales o bien si es necesario que se corrijan ciertos sistemas para que se pueda dar esta autorización. Estos resultados deberán documentarse y archivarse en un expediente por proveedor o por material surtido.

IV. Reevaluaciones Periódicas.

Con el objetivo de verificar que las condiciones que sirvieron de base para otorgar la autorización como proveedor de ciertos materiales se continúan cumpliendo consistentemente

se deberán realizar reevaluaciones periódicas al proveedor.
Dichas evaluaciones se deberán conservar en un expediente especial por proveedor o bien por material surtido.

DOCUMENTACION PARA EL MANEJO DE

DEVOLUCIONES Y QUEJAS

(4),(5),(7)

Así como el sistema de documentación diseñado para la evaluación de proveedores nos sirve para contar con evidencia escrita de lo que acontece fuera de nuestra planta con aquellos que nos proveen tanto de materiales de empaque y envases como de materias primas, el sistema para el manejo de devoluciones y quejas da la evidencia de que existen puntos de alerta que nos sirven de indicadores de las condiciones que rutinariamente se manejan dentro de los procesos de manufactura de la planta farmacéutica.

Este sistema de manejo de la documentación de devoluciones y quejas debe ser diseñado de tal manera que funcione como un sistema de retroalimentación, que busque el mejoramiento continuo de los procesos de manufactura y control de los productos hechos en la planta farmacéutica.

El adecuado manejo de devoluciones y quejas trae como consecuencia un continuo avance hacia la excelencia de los productos comercializados por el fabricante de medicamentos.

Se deberá contar con un procedimiento estándar de operación que contemple las políticas internas de cada compañía para aceptar una devolución, tales como:

- Tiempo máximo permisible para recibir un producto devuelto.
- Causas que pueden ocasionar la devolución.
- Personal autorizado para aceptar la devolución.
- Tiempo para acreditar la devolución.

El procedimiento estándar de operación deberá contemplar el registro de cada devolución, así como el método que se deberá seguir para que este registro sea debidamente llenado. El registro incluirá:

- Nombre del Producto
- Presentación
- Cantidad devuelta
- Fecha de Caducidad
- Nombre y localización de quién hace la devolución
- Causa de la devolución
- Disposición final de la devolución

El procedimiento estándar de operación deberá indicar el seguimiento que se hará de las devoluciones, es decir, se manejará la devolución como un indicador de lo que está sucediendo con el producto fuera de la compañía y que esta información sea

útil para retroalimentar a todas las áreas involucradas, ya que con esta información se podrán observar: estabilidad del producto a distintas condiciones de temperatura y humedad dentro del país, hermeticidad de materiales de empaque, con el consiguiente mejoramiento de los sistemas de producción del producto basados en esta valiosa información.

Dentro del procedimiento estándar de operación se deberá indicar que el producto devuelto se mantendrá en un área separada, a fin de evitar su redistribución o su confusión con otros productos, hasta que Garantía de Calidad emita la decisión sobre estos productos devueltos.

Se deberá contar con procedimientos establecidos por escrito donde se indique que todas las devoluciones serán inspeccionadas por Garantía de Calidad y que la decisión final de la devolución será emitida por esta unidad, dicha decisión deberá documentarse en el registro de devoluciones; un ejemplo de dicho registro se presenta en el Formato 14.

No. de folio

REGISTRO DE DEVOLUCIONES

Nombre del producto: _____

Presentación: _____ Fecha de caducidad: _____

No. de Lote: _____

Cantidad devuelta: _____

Nombre y dirección de quien devuelve:

_____Causa de la devolución:

Cantidad inspeccionada: _____

Disposición final:

Autorizó: _____

Fecha: _____

DOCUMENTACION PARA EL MANEJO DE QUEJAS (4),(5),(7)

Será responsabilidad del fabricante el contar con un procedimiento estándar de operación, que permita que toda queja recibida sobre cualquier producto elaborado en el establecimiento sea documentada adecuadamente. El registro de la queja deberá contar con la siguiente información:

- Nombre del producto
- Presentación
- Número (s) de lote (s)
- Nombre y dirección de quien proviene la queja
- Descripción de la queja
- Resultados de la investigación realizada al recibir la queja
- Métodos a ser utilizados en el manejo de los productos involucrados
- Notificación de los resultados obtenidos en la investigación tanto al cliente como, en caso necesario, a las autoridades competentes

Dentro de la investigación realizada al recibir la queja se deberá documentar:

- La revisión hecha de las muestras de referencia o museo, correspondientes al lote del que se recibió la queja, tanto del producto final como de las materias primas que se utilizaron durante su manufactura
- Los análisis físico-químicos, microbiológicos o biológicos

realizados sobre las muestras de referencia o museo, de acuerdo a las características de la queja

- Un resumen de la revisión de la documentación del expediente del lote o lotes involucrados en la queja
- La solicitud y recibo de mayor información a la fuente originadora de la queja
- Una conclusión resultante de los puntos señalados anteriormente

En lo que corresponde a los métodos a ser utilizados en el manejo de los productos involucrados, se deberá contar con un sistema de difusión de información a los centros de distribución y a los clientes para que, en el caso de que sea necesaria una recuperación de un producto o de un lote específico por una queja, dicha recuperación se pueda realizar en el menor tiempo posible, garantizando la total devolución del producto que originó la queja. Este procedimiento deberá estar documentado adecuadamente.

Para lo que concierne a la notificación de los resultados obtenidos en la investigación, ésta deberá hacerse por escrito al cliente y a las autoridades competentes, en su caso. Asimismo, se llevará un seguimiento de estas notificaciones hasta que satisfagan tanto a los clientes como a las autoridades competentes.

Para poder documentar el manejo de quejas se puede hacer uso de un documento como el descrito en el Formato 15.

No. de folio

REGISTRO DE QUEJAS

Nombre del producto: _____

Presentación: _____

No. de lote: _____

Nombre y dirección de quien proviene la queja: _____

_____Descripción de la queja: _____

_____Resultados de la investigación realizada: _____

_____Acciones recomendadas: _____

Fecha de notificación de resultados al cliente y autoridades competentes * _____

Fecha y Firma del Responsable de la Investigación: _____

* Se deberá anexar copia de dicha notificación a este reporte.

C O N C L U S I O N E S

CONCLUSIONES

Como se ha mencionado a través de todo este trabajo, el objetivo final de contar con un Sistema de Documentación es asegurar al fabricante que cuenta con evidencia escrita, la cual es la base que soporta un medicamento; es decir, de acuerdo a los puntos tratados en la guía sobre la documentación indirecta de un producto, el fabricante tendrá el soporte que obtuvo durante el trabajo de desarrollo para apoyar tanto el punto de vista formulación, como el punto de vista analítico del producto que está comercializando; contará también con la historia legal de su producto, desde los pasos necesarios para la obtención de su registro hasta aquellos que tengan que ver con las actualizaciones que se hicieran de la formulación, con los estudios de estabilidad para soportar la fecha de caducidad del producto, o de aquellos trámites que avalan obtenciones de aprobación para presentaciones al Sector Salud, Permisos para Literatura Médica, etc.

Además de lo anterior, el sistema integral de documentación señalará al fabricante el comportamiento de sus sistemas Críticos y Auxiliares, de su evaluación de proveedores y de su capacidad para poder reaccionar ante devoluciones y quejas de clientes.

Como parte final de estos comentarios, se deberá tener en mente varios puntos interesantes que enriquecerán al Sistema de Documentación sugerido, tales como, el reconocer que - para que el sistema funcione se deberá ver éste como un compromiso de todos los integrantes de la compañía, contando siempre con el apoyo de los más altos directivos de la misma, al manejar el Sistema de Documentación como parte de la Cultura Organizacional de la Empresa.

Otro punto importante será el visualizar al Sistema de Documentación como un Sistema Dinámico, abierto al cambio y ágil en su manejo, de manera que realmente haga fluida la operación, en lugar de entorpecerla; de la misma manera se deberá poner especial atención a contar con procedimientos estándar de operación sencillos de seguir, sin complicaciones en su redacción y de fácil entendimiento para cualquier persona que tenga acceso a esta información; este mismo comentario aplicaría a los formatos necesarios para constituir el sistema, tales formatos deberán ser sencillos, fáciles de seguir y que ayuden al operario durante su seguimiento en lugar de confundirlo.

Todos los conceptos señalados en esta guía en las distintas partes que la componen tienden hacia un objetivo final:

El contar con medicamentos que satisfacen consistentemente las especificaciones y el fin último para el cual fueron diseñados:

La Salud del Ser Humano.

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

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

- 1) Personeus, G.R., Ascione, P. "Preparation and Use of Drug Master Files in The Pharmaceutical Industry"
Journal of Parenteral Science and Technology. 35/2/62-69
(1981).

- 2) Blockstein W.L. (Ed.)
Control Procedures in Drug Production Master - Formula and Batch - Production Records a Necessary Part of Good Manufacturing Practice.
University of Wisconsin - Extension Services In Pharmacy
United States of America (1966).

- 3) Steinborn L. (Ed.)
The Quality Assurance Manual for the Pharmaceutical and -
Medical Device Industries.
Interpharm Press
United States of America (1984)

- 4) World Health Organization (Ed.)
Prácticas Adecuadas para la Fabricación y la Inspección de
la Calidad de los Medicamentos Actas Oficiales de la -
Organización Mundial de la Salud NO. 226 Anexo 12 (1975).

- 5) Food and Drug Administration.
Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing and Holding.
Federal Register.
Feb. 13, 1986.

- 6) CIPAM. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para cuartos limpios.
1a. Ed. México, 1988.

- 7) CIPAM. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica.
3a. Ed. México, 1989.